

24.09.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 9月24日
Date of Application:

REC'D 13 NOV 2003

出願番号 特願2002-276896
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-276896]

WIPO

PCT

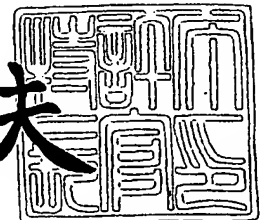
出願人 協和醗酵工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 H12-0474Q4

【提出日】 平成14年 9月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/505
C07D487/04

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 飯田 恭一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 塩崎 静男

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 神田 知之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式
社 東京研究所内

【氏名】 桑名 良寿

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 島田 純一

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

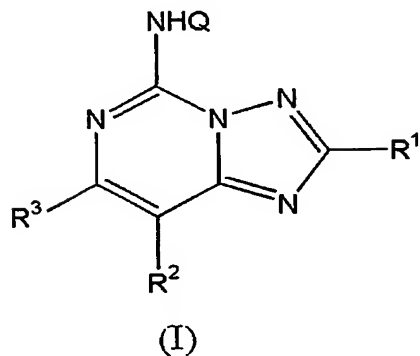
【書類名】 明細書

【発明の名称】 [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



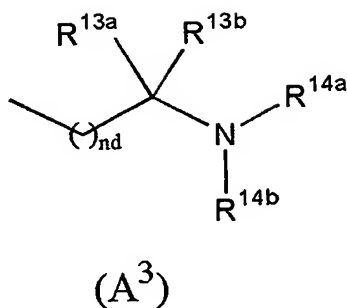
{式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^2 は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^3 は

- 1) 低級アルキル (該低級アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい)、
- 2) 低級シクロアルキル、
- 3) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 4) 置換もしくは非置換のアリール、
- 5) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
- 6) 置換もしくは非置換のアロイル、
- 7) 一般式 (A³)

【化2】

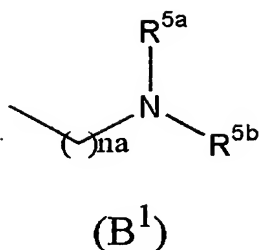


[式中、ndは0～3の整数を表し、

R13aおよびR13bは同一または異なって水素、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表すか、R13aおよびR13bが隣接する炭素原子と一緒になって低級シクロアルカン環を形成するか、またはR13aおよびR13bが一緒になって酸素原子または硫黄原子を表し、

R14aおよびR14bは同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキル、芳香族複素環置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル、ホルミルまたは一般式 (B¹)

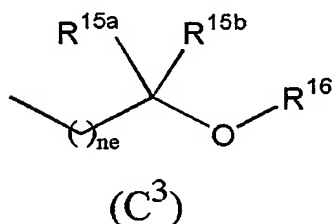
【化 3】



(式中、naは2～5の整数を表し、R^{5a}およびR^{5b}は同一または異なって水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキルまたはホルミルを表すか、R^{5a}およびR^{5b}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表すか、R^{14a}およびR^{14b}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

8) 一般式 (C³)

【化 4】

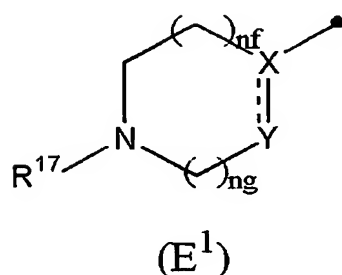


(式中、ne、R^{15a}およびR^{15b}はそれぞれ前記nd、R^{13a}およびR^{13b}と同義であり、R¹⁶は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは

低級アルコキシ置換低級アルキルを表す)、

9) 一般式 (E¹)

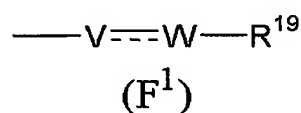
【化5】



[式中、nfは0～3の整数を表し、ngは1～4の整数を表し、X—YはCR¹⁸—CH₂ (式中、R¹⁸は水素、水酸基、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルまたは低級アルコシカルボニルを表す) またはC=CHを表し、R¹⁷は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコシカルボニルまたはホルミルを表す]、

10) 一般式 (F¹)

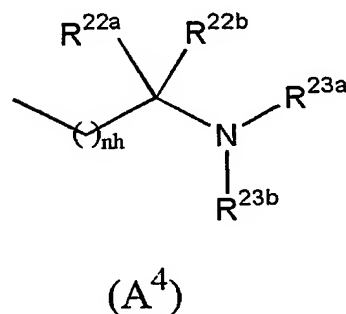
【化6】



[式中、V—WはCR²⁰=CR²¹ (式中、R²⁰およびR²¹は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、

置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または $C\equiv C$ を表し、 R^{19} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは一般式 (A⁴)

【化 7】



(式中、nh、 R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{23a} および R^{23b} はそれぞれ前記nd、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} および R^{14b} と同義である) を表す]、

1 1) ホルミルまたは

1 2) アラルキルを表し、

Q は水素または3,4- ジメトキシベンジルを表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 2】 Qが水素である請求項 1 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 3】 R^1 がフリルである請求項 1 または 2 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 4】 R^2 が水素である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 5】 R^3 が置換もしくは非置換のアリールである請求項 1 ～ 4 のいずれ

かに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項6】 R^3 が置換アリールであって、置換アリールにおける置換基が $CH_2NR^{4a}R^{4b}$ （式中、 R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ前記 R^{14a} および R^{14b} と同義である）、 $(CH_2)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR^7)$ （式中、 nb 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^7 はそれぞれ前記 nd 、 R^{13a} 、 R^{13b} および R^{16} と同義である）または $NR^{8a}R^{8b}$ （式中、 R^{8b} および R^{8b} はそれぞれ前記 R^{14a} および R^{14b} と同義である）である請求項5記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項7】 R^3 が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1～4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項8】 R^3 が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基が $CH_2NR^{4a}R^{4b}$ （式中、 R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ前記 R^{14a} および R^{14b} と同義である）、 $(CH_2)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR^7)$ （式中、 nb 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^7 はそれぞれ前記 nd 、 R^{13a} 、 R^{13b} および R^{16} と同義である）または $NR^{8a}R^{8b}$ （式中、 R^{8b} および R^{8b} はそれぞれ前記 R^{14a} および R^{14b} と同義である）である請求項7記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項9】 R^3 が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基が $(CH_2)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR^7)$ （式中、 nb 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^7 はそれぞれ前記と同義である）である請求項7記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項10】 R^3 が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基が $NR^{8a}R^{8b}$ （式中、 R^{8b} および R^{8b} はそれぞれ前記と同義である）である請求項7記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項11】 R^3 が一般式 (C³) である請求項1～4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項12】 R^3 が一般式 (E¹) である請求項1～4のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 13】 R^3 が一般式 (F¹) である請求項 1～4 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 14】 nf が 1 であり、 ng が 1 であり、 $X\text{---}Y$ が $C=CH$ である請求項 12 記載の[1;2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 15】 R^3 が一般式 (A³) である請求項 1～4 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 16】 芳香族複素環基がピリジルまたはチアゾリルである請求項 7 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 17】 R^{13a} および R^{13b} が一緒になって酸素原子を表す請求項 15 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 18】 R^{14a} および R^{14b} が同一または異なって水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである請求項 15 または 17 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 19】 R^{17} が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 12 または 14 記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【請求項 20】 請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 21】 請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤。

【請求項 22】 請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するうつ病治療剤。

【請求項 23】 請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデ

ノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

【請求項 24】 パーキンソン病治療剤の製造のための請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

【請求項 25】 うつ病治療剤の製造のための請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

【請求項 26】 アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

【請求項 27】 請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症から選択される疾患の治療剤。

【請求項 28】 アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症から選択される疾患の治療剤の製造のための請求項 1～19 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）に対する治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

アデノシンは、A_{2A}受容体を介して神経伝達物質の遊離抑制作用（「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（European Journal of Pharmacology）」、（オランダ）、1989年、168巻、p.285-290）を示すことが知られている。従って、アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬は、例えばパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬またはうつ病治療薬等のアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬または予防薬として期待される。さらにアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬は、例えばアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症等に対して治療効果、症状改善効果等を示すものと期待される。

【0003】

一方、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体としては、利尿作用を有する化合物（特許文献1参照）、抗喘息作用を有する化合物（特許文献2参照）および気管支拡張作用を有する化合物（特許文献3参照）が知られている。また、アデノシン受容体拮抗作用を有する化合物として、5-アミノトリアゾロピリジン誘導体（特許文献4参照）が知られている。また、特許文献5にも、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体が開示されている。

【0004】

【特許文献1】

特開昭 60-13792 号公報

【0005】

【特許文献2】

特開昭 60-56983 号公報

【0006】

【特許文献3】

特開昭 59-167592 号公報

【0007】

【特許文献4】

国際公開第01/17999号パンフレット

【0008】

【特許文献5】

特開2001-302667号公報

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）の治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を提供することにある。

【0010】

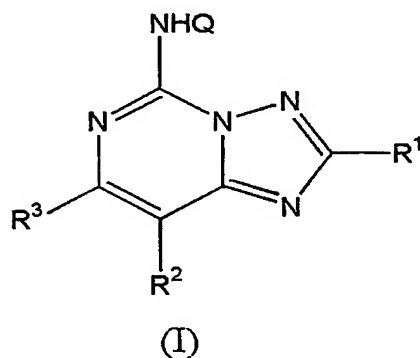
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の（1）～（28）に関する。

（1）一般式（I）

【0011】

【化8】



【0012】

{式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

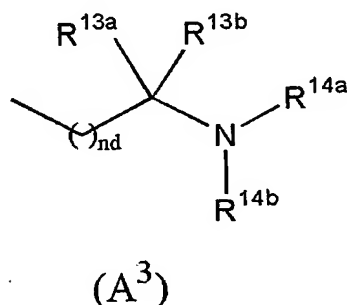
R²は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R³は

- 1) 低級アルキル (該低級アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい)、
- 2) 低級シクロアルキル、
- 3) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- 4) 置換もしくは非置換のアリール、
- 5) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基、
- 6) 置換もしくは非置換のアロイル、
- 7) 一般式 (A³)

【0013】

【化9】



【0014】

[式中、ndは0～3の整数を表し、

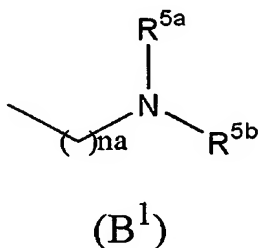
R^{13a}およびR^{13b}は同一または異なって水素、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表すか、R^{13a}およびR^{13b}が隣接する炭素原子と一緒になって低級シクロアルカン環を形成するか、またはR^{13a}およびR^{13b}が一緒になって酸素原子または硫黄原子を表し、

R^{14a}およびR^{14b}は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル

、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキル、芳香族複素環置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル、ホルミルまたは一般式 (B¹)

【0015】

【化10】



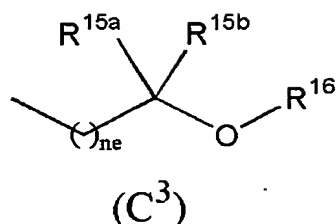
【0016】

(式中、naは2～5の整数を表し、R^{5a}およびR^{5b}は同一または異なって水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ置換低級アルキルまたはホルミルを表すか、R^{5a}およびR^{5b}が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表すか、R^{14a}およびR^{14b}が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

8) 一般式 (C³)

【0017】

【化11】



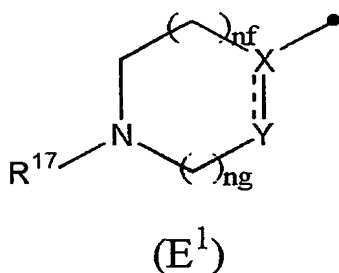
【0018】

(式中、ne、R^{15a}およびR^{15b}はそれぞれ前記nd、R^{13a}およびR^{13b}と同義であり、R¹⁶は水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシ置換低級アルキルを表す)、

9) 一般式 (E¹)

【0019】

【化12】



【0020】

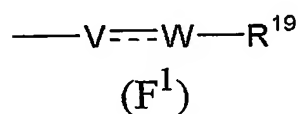
[式中、n_fは0～3の整数を表し、n_gは1～4の整数を表し、X—YはCR¹⁸—CH₂ (式中、R¹⁸は水素、水酸基、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルまたは低級アルコキシカル

ボニルを表す) または $C=CH$ を表し、 R^{17} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたはホルミルを表す]、

10) 一般式 (F^1)

【0021】

【化13】

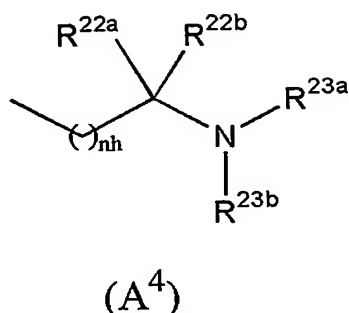


【0022】

[式中、 $V\text{---}W$ は $CR^{20}=CR^{21}$ (式中、 R^{20} および R^{21} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す) または $C\equiv C$ を表し、 R^{19} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアロイル、低級アルコキシカルボニルまたは一般式 (A^4)

【0023】

【化14】



【0024】

(式中、nh、R^{22a}、R^{22b}、R^{23a}およびR^{23b}はそれぞれ前記nd、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}と同義である)を表す]、

11) ホルミルまたは

12) アラルキルを表し、

Q は水素または3,4-ジメトキシベンジルを表す]で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【0025】

(2) Qが水素である第(1)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(3) R¹がフリルである第(1)項または第(2)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(4) R²が水素である第(1)項～第(3)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(5) R³が置換もしくは非置換のアリールである第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(6) R³が置換アリールであって、置換アリールにおける置換基が^sCH₂NR^{4a}R^{4b} (式中、R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である)、(CH₂)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR⁷) (式中、nb、R^{6a}、R^{6b}およびR⁷はそれぞれ前記nd、R^{13a}、R^{13b}お

よびR¹⁶と同義である) またはNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8b}およびR^{8b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である) である第(5)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【0026】

(7) R³が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(8) R³が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基がCH₂NR^{4a}R^{4b} (式中、R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である)、(CH₂)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR⁷) (式中、nb、R^{6a}、R^{6b}およびR⁷はそれぞれ前記nd、R^{13a}、R^{13b}およびR¹⁶と同義である) またはNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8b}およびR^{8b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である) である第(7)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(9) R³が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基が(CH₂)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR⁷) (式中、nb、R^{6a}、R^{6b}およびR⁷はそれぞれ前記と同義である) である第(7)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(10) R³が置換芳香族複素環基であって、置換芳香族複素環基における置換基がNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8b}およびR^{8b}はそれぞれ前記と同義である) である第(7)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【0027】

(11) R³が一般式(C³)である第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(12) R³が一般式(E¹)である第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(13) R³が一般式(F¹)である第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(14) nfが1であり、ngが1であり、X—YがC=CHである第(12)項記載

の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(15) R^3 が一般式 (A³) である第(1)項～第(4)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(16) 芳香族複素環基がピリジルまたはチアゾリルである第(7)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(17) R^{13a} および R^{13b} が一緒になって酸素原子を表す第(15)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【0028】

(18) R^{14a} および R^{14b} が同一または異なって水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである第(15)項または第(17)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(19) R^{17} が置換もしくは非置換の低級アルキルである第(12)項または第(14)項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(20) 第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(21) 第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療剤。

(22) 第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するうつ病治療剤。

(23) 第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤。

【0029】

(24) パーキンソン病治療剤の製造のための第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容

される塩の使用。

(25) うつ病治療剤の製造のための第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(26) アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する疾患の治療および／または予防剤の製造のための第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(27) 第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症から選択される疾患の治療剤。

(28) アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系等萎縮症、脳虚血、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症から選択される疾患の治療剤の製造のための第(1)項～第(19)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

【0030】

【発明の実施の形態】

一般式(I)の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。低級アルコキシ、低級アルカノイルおよび低級アルコシカルボニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

【0031】

低級アルコキシ置換低級アルキルの低級アルコキシ部分における低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、低級アルコキシが置換されている低級アルキル部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基を表す。

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

【0032】

ハロゲンハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。

低級シクロアルカン環としては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルカン環、より具体的にはシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられる。

アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。アロイルのアリール部分は上記アリールと同義である。

【0033】

芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドニル等が挙げられる。

【0034】

アラルキルは、例えば炭素数 7~15 のアラルキル、より具体的にはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、ジフェニルメチル等のフェニル基が置換した低級アルキル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等のナフチル基が置換した低級アルキル、インデニル基が置換した低級アルキルおよびアントリル基が置換した低級アルキル等を包含する。フェニル基が置換した低級アルキル、ナフチル基が置換した低級アルキル、インデニル基が置換した低級アルキルおよびアントリル基が置換した低級アルキルにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルから水素原子を 1 つ除去した基を表す。

【0035】

芳香族複素環置換低級アルキルにおける芳香族複素環基部分は前記芳香族複素環基と同義であり、芳香族複素環置換低級アルキルにおける低級アルキル部分は

、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基を表す。

低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義であり、低級シクロアルキル置換低級アルキルにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基を表す。

【0036】

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピロリジノイル、ピペリジノイル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等を含有する。

置換低級アルキル、置換低級アルカノイルおよび置換シクロアルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはヒドロキシ、カルボキシ、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、低級アルキル置換芳香族複素環基、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アロイル、ホルミル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル等が挙げられる。

【0037】

上記の置換低級アルキル、置換低級アルカノイルおよび置換シクロアルキルにおける置換基の定義において、低級シクロアルキル、アリール、アロイル、芳香族複素環基およびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アリールオキシのアリール部分およびアラルキルオキシのアラルキル部分は、それぞれ前記アリールおよび前記アラルキルと同義である。低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。低級アルキル置換芳香族複素環基の低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、芳香族複素環基部分は、前記芳香族複素環基から水素原子を1つ除去した基を表す。ヒドロキシ置換低級アルコキシの低級アルコキシ部分は、前記低級アルコキシから水素原子を1つ除去した基を表す。低級アルコキシ置換低級アルコキシの低級アルコキシ

シ部分は、前記低級アルコキシと同義であり、低級アルコキシが置換されている低級アルコキシ部分は、前記低級アルコキシから水素原子を1つ除去した基を表す。アリール置換低級アルカノイルのアリール部分は前記アリールと同義であり、低級アルカノイル部分は前記低級アルカノイルから水素原子を1つ除去した基を表す。

【0038】

置換アリール、置換アロイル、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的には低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミルおよびその等価体（該等価体としては1, 3-ジオキソラン-2-イル等が挙げられる）等が挙げられる。

【0039】

R³の定義における4) 置換もしくは非置換のアリールにおける置換アリール、5) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基における置換芳香族複素環基および6) 置換もしくは非置換のアロイルにおける置換アロイルの置換基としては、上記の置換アリールの置換基の例示で挙げたものに「CH₂NR^{4a}R^{4b}（式中、R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である）、(CH₂)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR⁷)（式中、nb、R^{6a}、R^{6b}およびR⁷はそれぞれ前記nd、R^{13a}、R^{13b}およびR¹⁶と同義である）、NR^{8a}R^{8b}（式中、R^{8a}およびR^{8b}はそれぞれ前記R^{14a}およびR^{14b}と同義である）」等を加えたものが挙げられる。

【0040】

置換アリール、置換アロイル、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール、アリールオキシ、アロイル、アラルキ

ル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基およびハロゲンはそれぞれ前記と同義である。ヒドロキシ置換低級アルキルおよびハロゲノ低級アルキルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除去した基を表す。ハロゲノ低級アルキルのハロゲン部分は前記ハロゲンと同義である。ハロゲノアリールオキシのハロゲン部分は前記ハロゲンと同義であり、アリール部分は前記アリールから水素原子を1つ除去した基を表す。ハロゲノアラルキルオキシのハロゲン部分は前記ハロゲンと同義であり、アラルキル部分は、前記アラルキルから水素原子を1つ除去した基を表す。

【0041】

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的には低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、芳香族複素環基、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル等が挙げられる。ここで、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、アラルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよび芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義である。置換アリールおよび置換アラルキルにおける置換基はそれぞれ前記と同義である。低級アルコキシ置換低級アルキルおよび低級シクロアルキル置換低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

【0042】

以後、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と呼ぶ。他の式番号で表わされる化合物についても同様である。化合物 (I) の中で Q が 3,4-ジメトキシベンジルであるものはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有するだけでなく、化合物 (I) の中で Q が水素であるものの合成中間体としても有用であり、以後化合物 (IQ) と呼ぶ。一般式 (I) において Q が水素である化合物は必要に応じ化合物 (IH) と呼ぶ。

【0043】

本発明中の好ましい化合物の例としては、一般式 (I) において Q が水素であ

る化合物 (IH) があげられる。以下、化合物 (IH) における好適な例をあげてゆく。R¹がフリルでR²が水素である化合物が好ましく、さらにR³が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物、R³が(CH₂)_{nb}-C(R^{6a})(R^{6b})(OR⁷) (式中、nb、R^{6a}、R^{6b}およびR⁷はそれぞれ前記と同義である) で置換されたアリールである化合物、R³がNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8b}およびR^{8b}はそれぞれ前記と同義である) で置換された芳香族複素環基である化合物、一般式 (C³) である化合物または一般式 (F¹) である化合物が好ましい。また、R¹がフリルでR²が水素であり、さらにR³が一般式 (E¹) である化合物も好ましく、その中でもnfが1であり、ngが1であり、X-----YがC=CHである化合物がより好ましい。

【0044】

化合物 (I) の薬理上許容される塩は、薬理上許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等を包含する。化合物 (I) の薬理上許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理上許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられ、薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。

【0045】

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

なお、以下の製造法における説明において、例えば化合物 (IQ-a)、化合物 (IH-a) と記載しても該化合物は必ずしも全てが、化合物 (I) の範囲に含まれるわけではない。

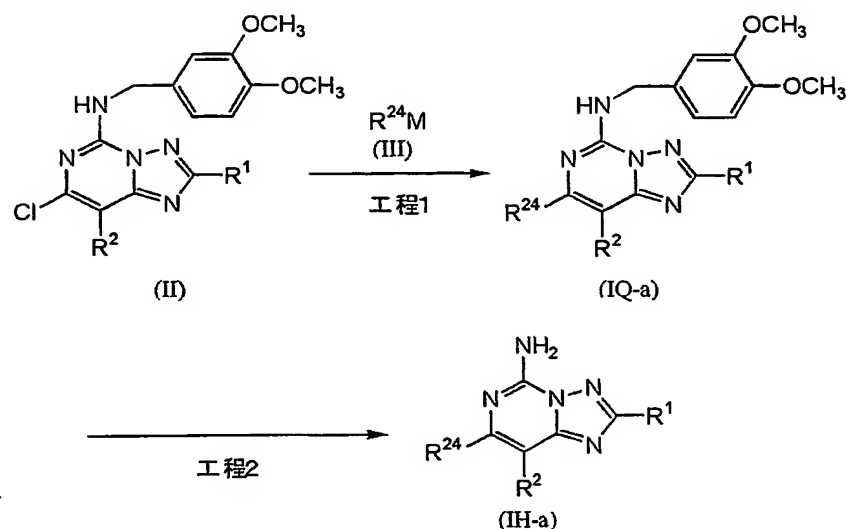
製造法1

R³が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環

基である化合物 (IH-a) は以下の工程で製造することができる。

【0046】

【化15】



【0047】

[式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義であり、R²⁴は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、Mはトリブチルスズ、トリメチルスズ、トリフェニルスズ、ジ（低級アルキル）ホウ素、低級シクロアルキルホウ素またはボランジヒドロキシホウ素を表す]

上記の定義において、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換の芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義であり、ジ（低級アルキル）ホウ素の低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、低級シクロアルキルホウ素の低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義である。

工程 1

W098/42711記載の方法により製造できる化合物(II)と1～10当量の化合物(III)とを不活性溶媒中、触媒量のパラジウム化合物存在下、通常室温～140℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより化合物(IQ-a)を得ることができる。

。

【0048】

反応は、0.2～5当量、好ましくは1当量の塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機塩、または適当な塩基、好ましくはトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、特に好ましくは炭酸ナトリウムを添加して行うこともできる。

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等、好ましくはTHF、DMF、水等が挙げられる。

【0049】

パラジウム化合物としては、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、塩化[1,2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン]パラジウム (II)、塩化 (1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II) 等、好ましくは塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等が挙げられる。

【0050】

工程 2-1

化合物 (IQ-a) を塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸、またはトリフルオロ酢酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒中、通常 10℃～100℃ の間の温度で 10 分間～24 時間処理するか、あるいは塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性溶媒中、好ましくはトリフルオロ酢酸中、1～10 当量、好ましくは 4 当量のアニソール、ジメトキシベンゼンまたはトリメトキシベンゼン、好ましくはアニソール存在下、1～50 当量、好ましくは 3～5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸または硫酸で通常 -0℃～80℃ の間の温度、好

ましくは 10℃～40℃の間の温度で 10 分間～18 時間処理することにより化合物(IH-a)を得ることができる。

工程 2-2

化合物(IH-a)は化合物(IQ-a)から以下の方法によっても製造することができる。

【0051】

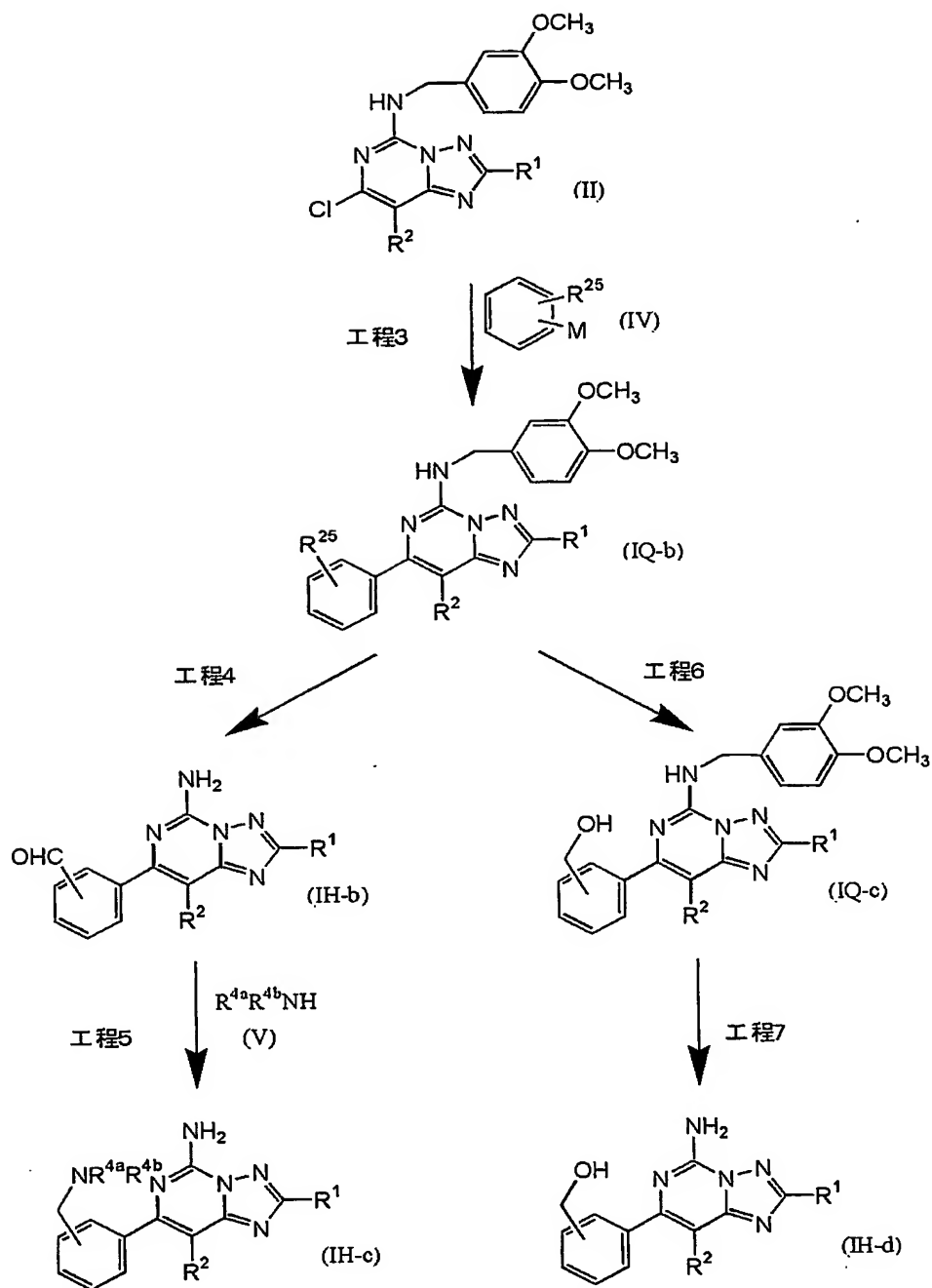
化合物(IQ-a)を不活性溶媒中、1～10 当量、好ましくは3～5 当量の適当な酸化剤、例えば硝酸二アンモニウムセリウム、ジクロロジシアノベンゾキノン(DDQ)等、好ましくはDDQで通常0℃～使用する不活性溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温で1～48 時間、好ましくは3～5 時間処理することにより化合物(IH-a)を製造することができる。

【0052】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等が挙げられ、好ましくはクロロホルム/水の2相系溶媒が挙げられる。

【0053】

【化16】



【0054】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} および M はそれぞれ前記と同義であり、 R^{25} はホルミル

または1,3-ジオキソラン-2-イル等のようなホルミル等価体であるアセタールを表す)

製造法 2

化合物(IH-b)は以下の工程で製造することができる。

工程 3

化合物(II)と1~10当量の化合物(IV)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-b)を製造することができる。

工程 4

化合物(IQ-b)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-b)を製造することができる。なお、製造法1の工程2-2と同様な反応を行う場合であって、R²⁵が1,3-ジオキソラン-2-イル等のホルミル等価体であるアセタールである場合は、さらに適当な不活性溶媒中、1~50 当量、好ましくは 3~5 当量の塩酸、酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸を添加して、0℃~使用する不活性溶媒の沸点の間、好ましくは室温で、1~48時間、好ましくは3~10時間処理することで化合物(IH-b)へ導くことができる。

【0055】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等が挙げられ、好ましくはTHFと水の混合溶媒が挙げられる。

【0056】

製造法 3

化合物(IH-c)は以下の工程で製造することができる。

工程 5

化合物(IH-b)と、1当量~大過剰の、好ましくは1~10当量の化合物(V)とを、1当量~大過剰の、好ましくは1~3当量の適当な還元剤の存在下、通常 -78℃~10

0℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で不活性溶媒中、10分間～24時間反応させることにより化合物(IH-c)を得ることができる。

【0057】

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ヘキサン等、好ましくはTHF、ジクロロメタン等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

適当な還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。必要により、触媒量～大過剰の、好ましくは0.5～5当量の適当な酸を添加してもよい。適当な酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等が挙げられ、好ましくは酢酸が挙げられる。

【0058】

製造法4

化合物(IH-d)は以下の工程で製造することができる。

工程6

製造法2の工程3で得られる化合物(IQ-b)を不活性溶媒中、通常-78℃～40℃の間の温度で、2～4当量の水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等の還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムまたはジイソプロピル水素化アルミニウムリチウムで10分間～24時間、好ましくは1～3時間処理することにより化合物(IQ-c)を得ることができる。

【0059】

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはメタノールまたはTHFが挙げられる。

工程 7

化合物(IQ-c)を用い、製造法 1 の工程 2-1 または製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-d)を製造することができる。

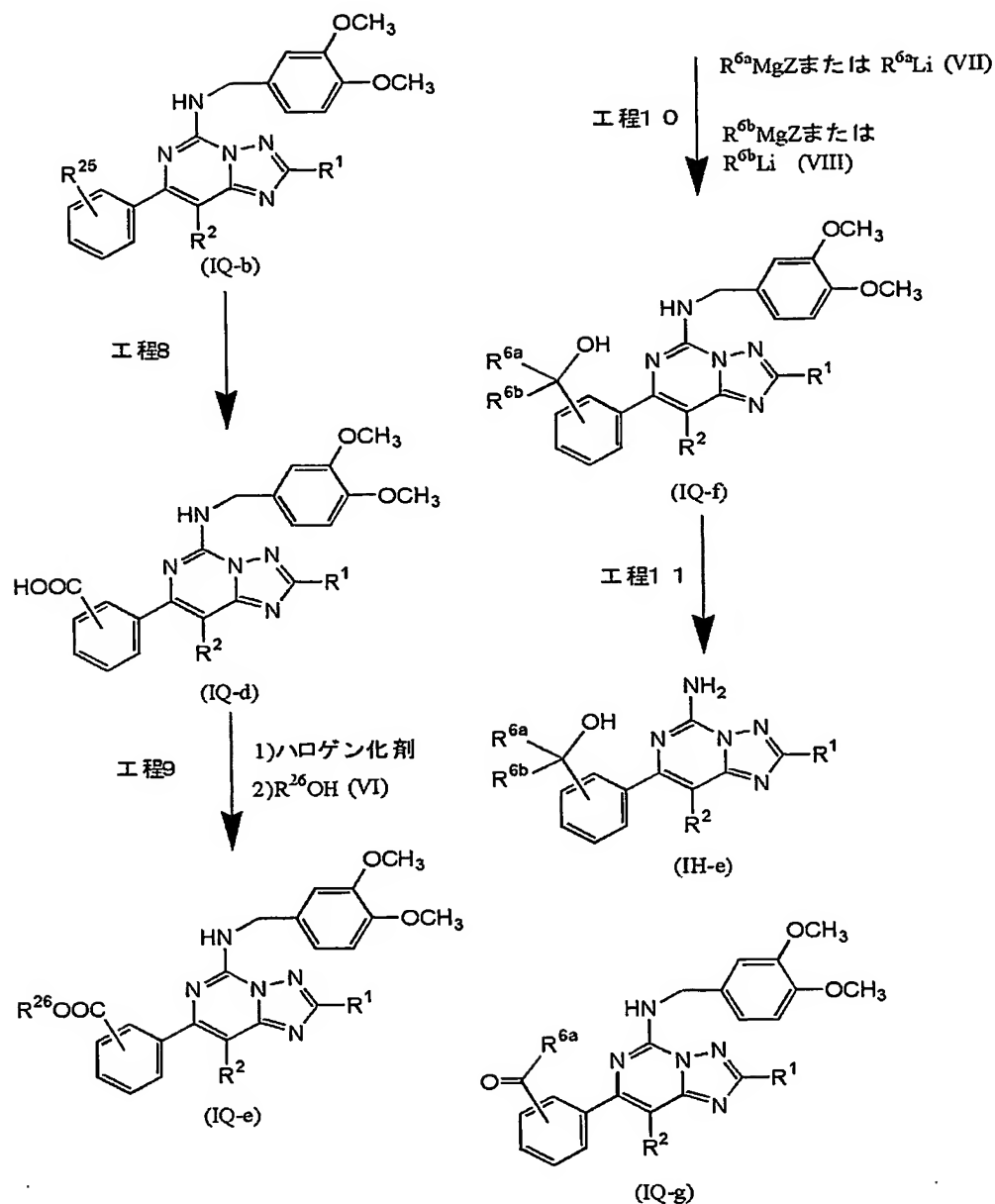
【0060】

製造法 5

化合物(IH-e)は以下の工程で製造することができる。

【0061】

【化17】



【0062】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^{25} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{26} は低級アルキルを表し、 Z はハロゲンを表す)

上記の定義において、低級アルキルおよびハロゲンはいずれも前記と同義である。

工程 8

製造法 2 の工程 3 で得られる化合物 (IQ-b) を不活性溶媒中、通常 0℃～80℃ の間の温度で、2～4 当量の硝酸銀、酸化銀(I)、酸化銀(II)、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロロクロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム、過酸化水素等の酸化剤、好ましくは硝酸銀または過塩素酸ナトリウムで 10 分間～24 時間、好ましくは 1～3 時間処理することにより化合物 (IQ-d) を製造することができる。

【0063】

添加剤として、0.1～4 当量の酢酸等の有機物、硫酸、スルファミン酸、酸化ルテミウム等の無機物を加えてもよい。

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、塩酸、酢酸、無水酢酸、硫酸、水等が挙げられ、好ましくは酢酸、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程 9

化合物 (IQ-d) を不活性溶媒中、通常 0℃～80℃ の間の温度、好ましくは室温で、1～20 当量のハロゲン化剤と 10 分間～24 時間反応させ、その後、1 当量～大過剰の化合物 (VI) を加えることで化合物 (IQ-e) を製造することができる。

【0064】

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リン等が挙げられ、好ましくはオキサリルクロリドが挙げられる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、N-メチルモルホリン等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。不活性溶媒として好ましくはジクロロメタンが挙げら

れる。

工程 10-1 [R^{6a}およびR^{6b}が同一である場合の化合物 (IQ-f) の製造]

化合物 (IQ-e) を不活性溶媒中、1~20当量、好ましくは2~5当量の有機金属試薬 (VII) と -100℃~50℃ の間の温度、好ましくは -78℃~25℃ の間の温度で1分間~48時間反応させることで、R^{6a}およびR^{6b}が同一である化合物 (IQ-f) を製造することができる。

【0065】

不活性溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHF、ジエチルエーテル等が挙げられる。

工程 10-2 [R^{6a}およびR^{6b}が異なる場合の化合物 (IQ-f) の製造]

化合物 (IQ-e) を用い、1~1.2当量の有機金属試薬 (VII) を使用する以外は工程 10-1 と同様な操作を行うことにより、化合物 (IQ-g) を製造することができる。

【0066】

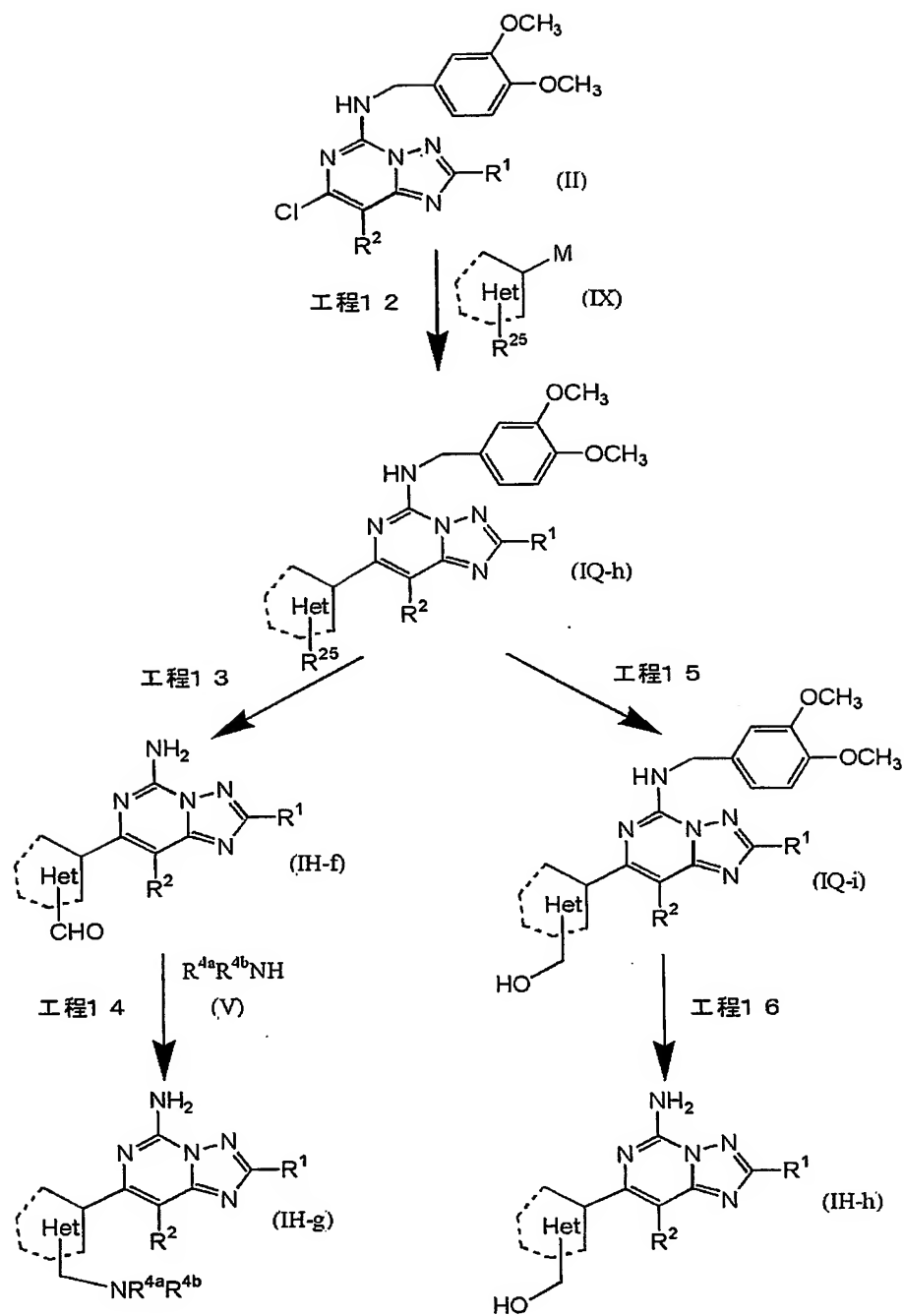
化合物 (IQ-g) を用い、1~20当量の有機金属試薬 (VIII) を使用する以外は工程 10-1 と同様な操作を行うことにより、化合物 (IQ-f) を製造することができる。

工程 11

化合物 (IQ-f) を用い、製造法 1 の工程 2-1 または製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-e) を製造することができる。

【0067】

【化18】



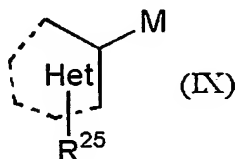
【0068】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{25} およびMはそれぞれ前記と同義である)

上記の反応式において、

【0069】

【化19】



【0070】

で表される化合物 (IX) 中の

【0071】

【化20】



【0072】

で表される部分は芳香族複素環（該芳香族複素環は前記芳香族複素環基に水素原子を1つ付加した環を表す）を意味する。他の場合も同様である。

製造法6

化合物(IH-f)は以下の工程で製造することができる。

工程12

化合物(II)と1~10当量の化合物(IX)を用いて、製造法2の工程3と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-h)を製造することができる。

工程13

化合物(IQ-h)を用いて、製造法2の工程4と同様な反応を行うことにより化合物(IH-f)を製造することができる。

【0073】

製造法7

化合物(IH-g)は以下の工程で製造することができる。

工程14

製造法6の工程13で得られる化合物(IH-f)を用いて、製造法3の工程5と同様な反応を行うことにより化合物(IH-g)を製造することができる。

【0074】

製造法8

化合物(IH-h)は以下の工程で製造することができる。

工程15

製造法6の工程12で得られる化合物(IQ-h)を用いて、製造法4の工程6と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-i)を製造することができる。

工程16

化合物(IQ-i)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-h)を製造することができる。

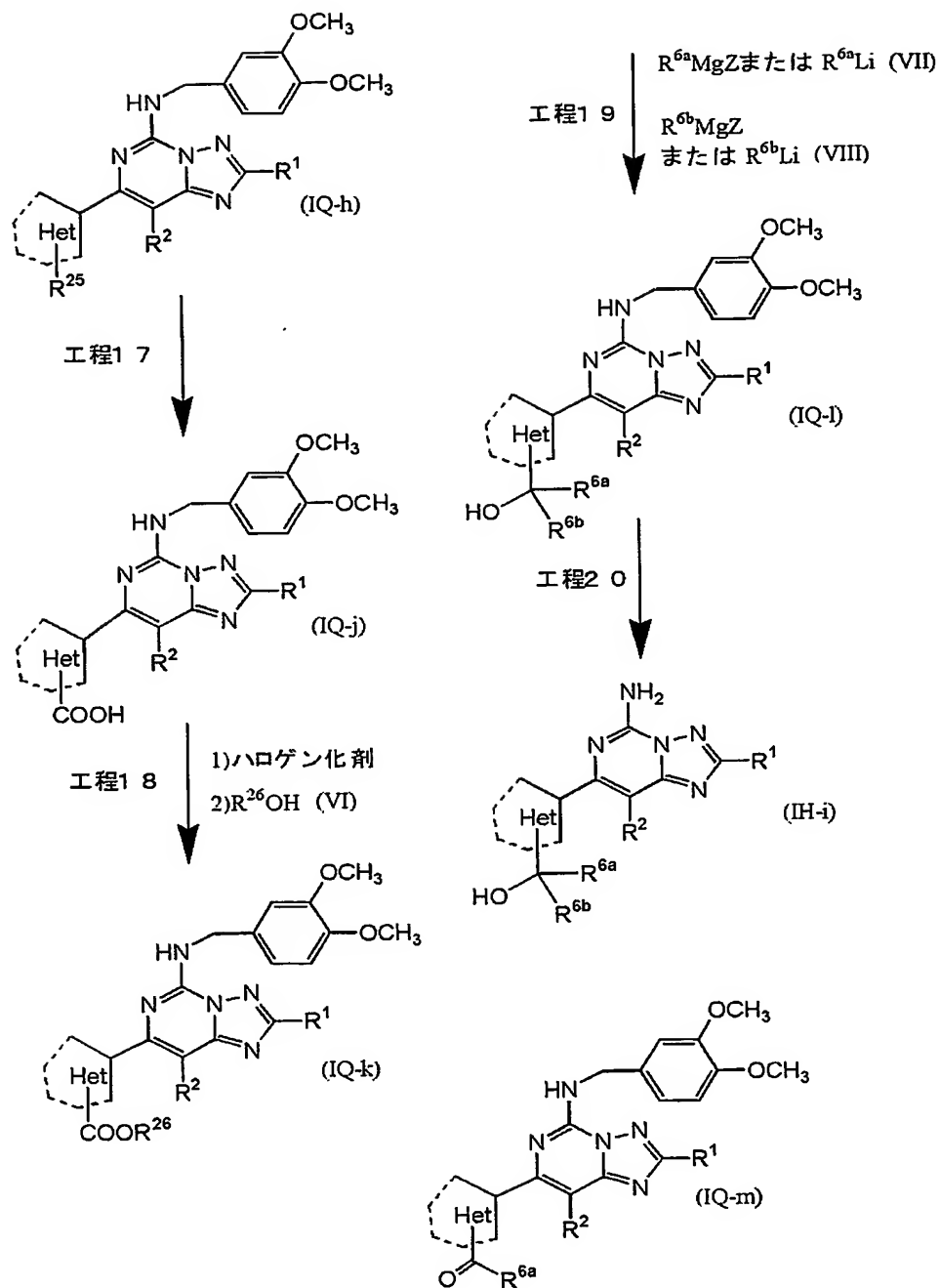
【0075】

製造法9

化合物(IH-i)は以下の工程で製造することができる。

【0076】

【化 21】



【0077】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{25} 、 R^{26} およびZはそれぞれ前記と同義である)

工程 17

製造法 6 の工程 12 で得られる化合物 (IQ-h) を用いて、製造法 5 の工程 8 と同様な反応を行うことにより化合物 (IQ-j) を製造することができる。

工程 18

化合物 (IQ-j) を用いて、製造法 5 の工程 9 と同様な反応を行うことにより化合物 (IQ-k) を製造することができる。

工程 19

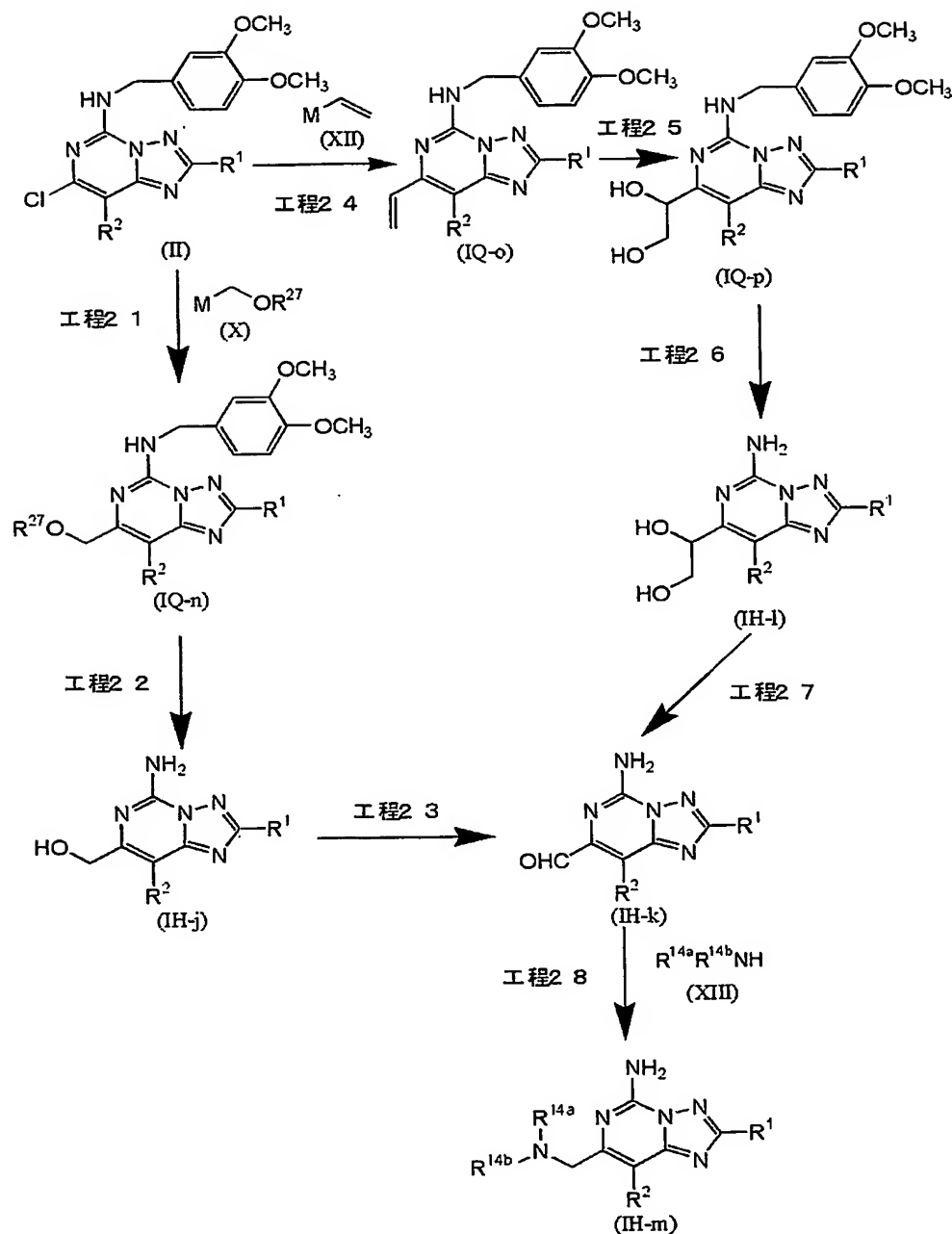
化合物 (IQ-k) を用いて製造法 5 の工程 10-1 と同様な反応を行うことにより R^{6a} および R^{6b} が同一である化合物 (IQ-l) を製造することができる。また、化合物 (IQ-k) を用いて、製造法 5 の工程 10-2 と同様な反応を行うことにより化合物 (IQ-m) を経て、R^{6a} および R^{6b} が異なる化合物 (IQ-l) を製造することができる。

工程 20

化合物 (IQ-l) を用いて、製造法 5 の工程 11 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-i) を製造することができる。

【0078】

【化22】



【0079】

(式中、 R^1 、 R^2 およびMはそれぞれ前記と同義であり、 R^{14a} および R^{14b} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{27} は水素、トリメチルシリル、トリエチルシリルまたはt

ert-ブチルジメチルシリルを表す)

製造法 10

化合物(IH-j)は以下の工程で製造することができる。

工程 2 1

化合物(II)と化合物(X)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-n)を製造することができる。

工程 2 2

化合物(IQ-n)を用いて、製造法1の工程2-1と同様な反応を行うことにより化合物(IH-j)を製造することができる。

【0080】

製造法 11

化合物(IH-k)は以下の工程で製造することができる。

工程 2 3

製造法10の工程22で得られる化合物(IH-j)を不活性溶媒中、1当量～大過剰の適当な酸化剤で通常0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温で10分間～24時間処理することにより化合物(IH-k)を得ることができる。

【0081】

不活性溶媒としてはジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン等、好ましくはDMFが挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

【0082】

適当な酸化剤としては、二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、オキソン等が挙げられ、好ましくは二酸化マンガンが挙げられる。

【0083】

また、化合物(IH-k)は以下の工程によっても製造することができる。

工程 2 4

化合物(II)と化合物(XII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-o)を製造することができる。

工程25

化合物(IQ-o)に不活性溶媒中、触媒量~2当量、好ましくは0.01当量の四酸化オスミウムと1~10当量、好ましくは2当量の適当な酸化剤を添加して0℃~100℃の間の温度、好ましくは室温で、1~24時間、好ましくは2~3時間反応させることで化合物(IQ-p)を製造することができる。さらに1~10当量、好ましくは2当量の適当な三級アミンを添加してもよい。

【0084】

不活性溶媒としては、アセトン、ジエチルエーテル、THF、アセトニトリル、水、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHF、アセトン等が挙げられる。

適当な酸化剤としては、4-メチルモルホリン-N-オキシド、トリメチルアミン-N-オキシド、フェリシアン酸カリウム等が挙げられ、好ましくは4-メチルモルホリン-N-オキシドが挙げられる。

【0085】

適当な三級アミンとしては4-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、好ましくは4-メチルモルホリンが挙げられる。

工程26

化合物(IQ-p)を用いて、製造法1の工程2-1と同様な反応を行うことにより化合物(IH-1)を製造することができる。

工程27

化合物(IH-1)を不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは1.5当量のメタ過ヨウ素酸ナトリウムで処理することで化合物(IH-k)を製造することができる。

【0086】

不活性溶媒としては、THF、水、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロホルム等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはジクロロメタン、水等が挙げられる。

【0087】

製造法 12

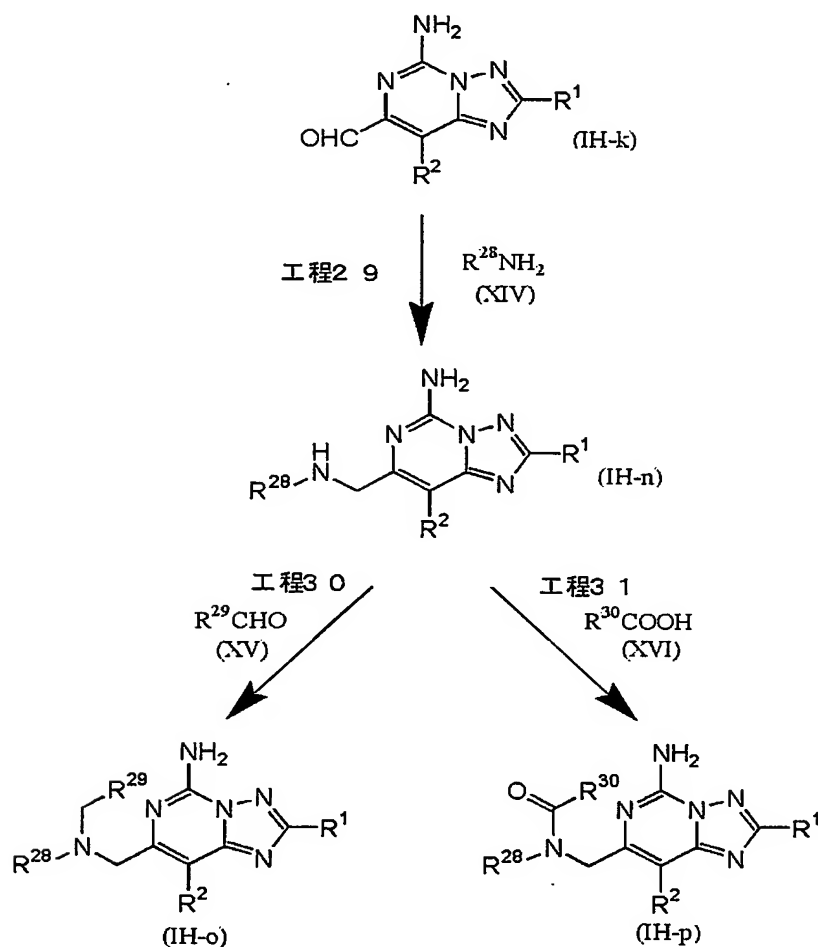
化合物(IH-m)は以下の工程で製造することができる。

工程 28

化合物(IH-k)と化合物(XIII)を用いて、製造法3の工程5と同様な反応を行うことにより化合物(IH-m)を製造することができる。

【0088】

【化23】



【0089】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{28} は R^{14a} と同義であり、 R^{29}

はR^{14a}が表す低級アルキルから末端のメチレン鎖が除去された基を表し、R³⁰は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

上記の定義において低級アルキルおよび置換もしくは非置換の低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

製造法 13

化合物(IH-n)は以下の工程で製造することができる。

工程 29

製造法 11 の工程 23 または製造法 11 の工程 27 で得られる化合物(IH-k)と化合物(XIV)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-n)を製造することができる。

【0090】

製造法 14

化合物(IH-o)は以下の工程で製造することができる。

工程 30

製造法 13 の工程 29 で得られる化合物(IH-n)と化合物(XV)を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-o)を製造することができる。

【0091】

製造法 15

化合物(IH-p)は以下の工程で製造することができる。

工程 31

1~20当量のハロゲン化剤と1~10当量の化合物(XVI)から調製した酸ハロゲン化物と製造法 13 の工程 29 で得られる化合物(IH-n)を適当な塩基性溶媒中、通常-10℃~100℃の間の温度、好ましくは室温で10分間~24時間反応させることにより化合物(IH-p)を製造することができる。

【0092】

適当な塩基性溶媒としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を単独もしくは混合して用いるか、またはジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA

、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を混合して用いることができ、好ましくはピリジンが挙げられる。

【0093】

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リン等が挙げられ、好ましくは塩化チオニルが挙げられる。

【0094】

化合物(IH-p)の製造では、ペプチド化学で常用される手法を用いることもできる。

【0095】

すなわち、化合物(IH-n)に不活性溶媒中、0.5～10当量の適当な縮合剤と共に1～10当量の化合物(XVI)を加え、通常、0℃～50℃の間の温度で10分間～70時間反応させることにより化合物(IH-p)を得ることができる。

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等が挙げられ、好ましくはDMF、THF等が挙げられる。

【0096】

適当な縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド結合ポリスチレンレジン(EDCレジン)等が挙げられる。またこのとき、N-ヒドロキシコハク酸イミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

【0097】

EDCレジン、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、34巻、48号、7685頁 (1993年) 記載の方法で製造することができる。

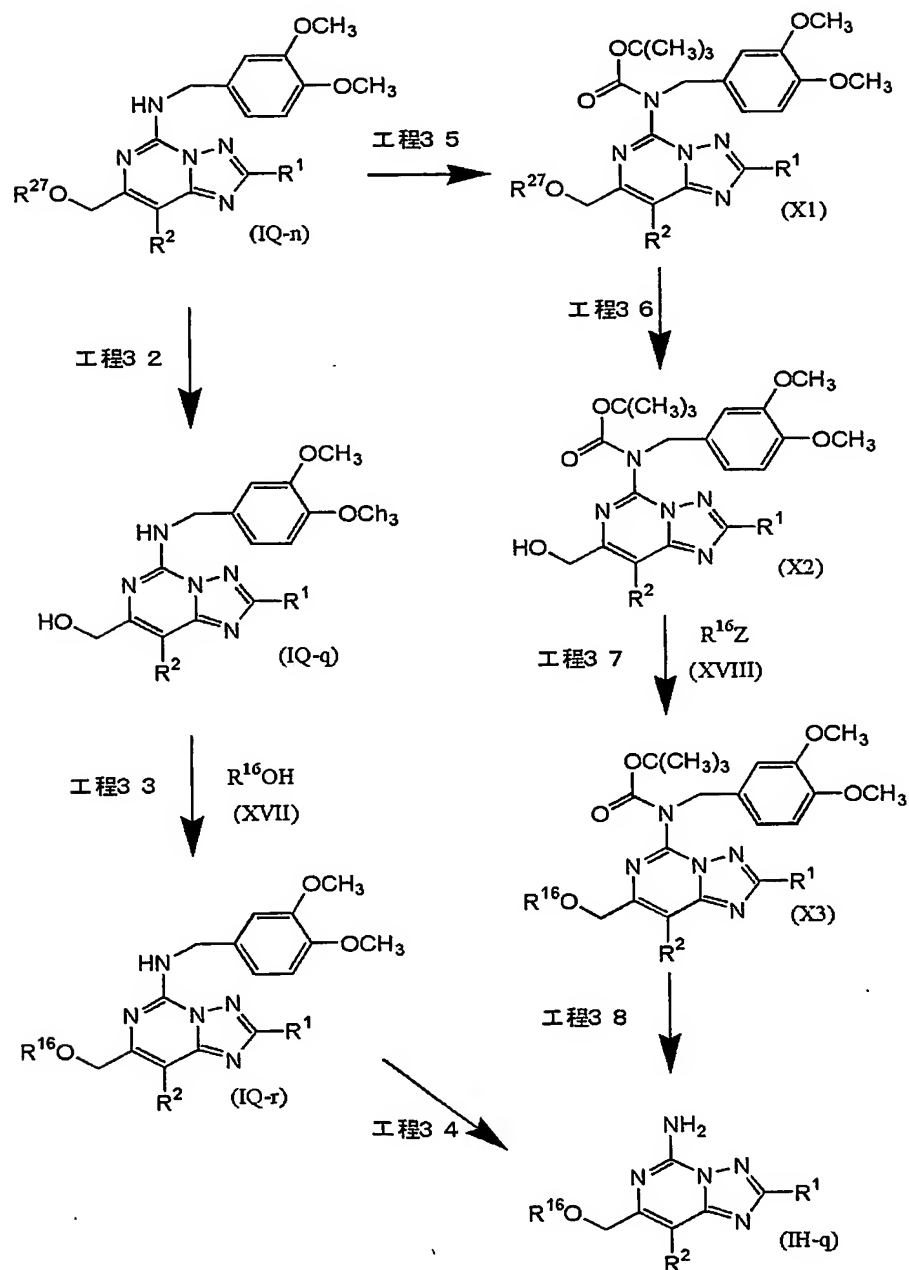
【0098】

製造法16

化合物(IH-q)は以下の工程で製造することができる。

【0099】

【化24】



【0100】

(式中、R¹、R²、R¹⁶およびR²⁷はそれぞれ前記と同義であり、Zはハロゲンを表す)

上記の定義において、ハロゲンは前記と同義である。

工程 3 2

製造法 10 の工程 2 1 で得られる化合物(IQ-n)を不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは1~3当量の適当なフッ化試薬、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素、フッ化水素ピリジン塩、フッ化セシウム、フッ化カリウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体等、好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで化合物(IQ-q)を製造することができる。

【0101】

不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、水等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHFが挙げられる。

工程 3 3

化合物(IQ-q)に不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは1~3当量の化合物(XVII)を1~10当量、好ましくは1~3当量の適当な酸素原子受容体剤と2つの水素原子受容体剤の共存下に反応させることで化合物(IQ-r)を製造することができる。

【0102】

不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHFが挙げられる。

適当な酸素原子受容体剤としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、2つの水素原子受容体剤としてはジエチルアゾジカルボキシレート、N,N,N',N'-テトラメチルアザジカルボキサミド、1,1'-(アザジカルボニル)ジピペラジン、N,N,N',N'-テトライソプロピルアザジカルボキサミド、シアノメチルトリブチルホスホラン [(シアノメチレン)トリブチルホスホラン]等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくは酸素原子受容体剤としてのトリフェニルホスフィンと2つの水素原子受容体剤としてのジエチルアゾジカ

ルボキシレートを組み合わせて用いることができる。さらに酸素原子受容体剤と2つの水素原子受容体剤の代わりに、シアノメチルトリブチルホスホランを単独で添加することもできる。

工程 3 4

化合物(IQ-r)を用いて製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-q)を製造することができる。

【0103】

化合物(IH-q)は以下の工程によっても製造することができる。

工程 3 5

製造法10の工程21で得られる化合物(IQ-n)を不活性溶媒中、0℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～室温の間の温度で1～10当量、好ましくは1～1.5当量のジ-tert-ブチルジカーボネート、N-tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル、S-tert-ブトキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリジン、tert-ブチル-2,4,5-トリクロロフェニルカーボネート等、好ましくはジ-tert-ブチルジカーボネートと0.1当量～大過剰な適当な塩基存在下、反応させることで化合物(X1)を製造することができる。

【0104】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはジクロロメタンが挙げられる。

適当な塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくは2～4当量のトリエチルアミンと0.1～0.3当量の4-ジメチルアミノピリジンの混合物が挙げられる。

工程 3 6

化合物(X1)を用いて、工程32と同様な反応を行うことにより化合物(X2)を製造することができる。

工程 3 7

化合物(X2)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1～3 当量の適当な塩基存在下、1 当量～大過剰の化合物(XVIII)と通常10℃～200℃の間の温度で10 分間～48 時間反応させることにより化合物(X3)を製造することができる。

【0105】

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。

【0106】

また、化合物(X3)は、化合物(X2)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1 当量～大過剰の化合物(XVIII)と、好ましくは1～3当量の酸化銀の存在下、反応させることによっても製造できる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられる。

工程 38

化合物(X3)を用いて製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-q)を製造することができる。

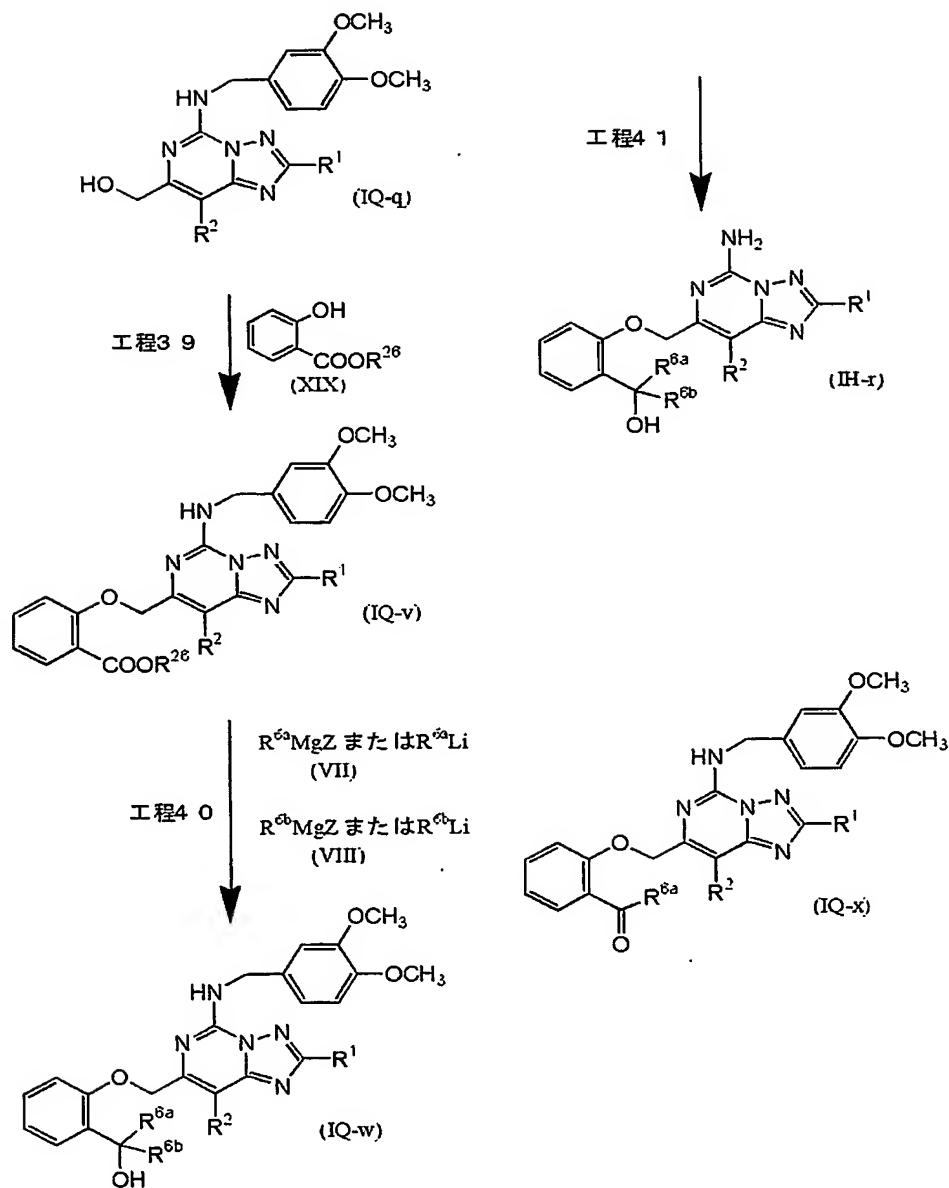
【0107】

製造法 17

化合物(IH-r)は以下の工程で製造することができる。

【0108】

【化 25】



【0109】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{26} およびZはそれぞれ前記と同義である)

工程 3 9

製造法 16 の工程 3 2 で得られる化合物 (IQ-q) と化合物 (XIX) を用いて、製造

法16の工程33と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-v)を製造することができる。

工程40

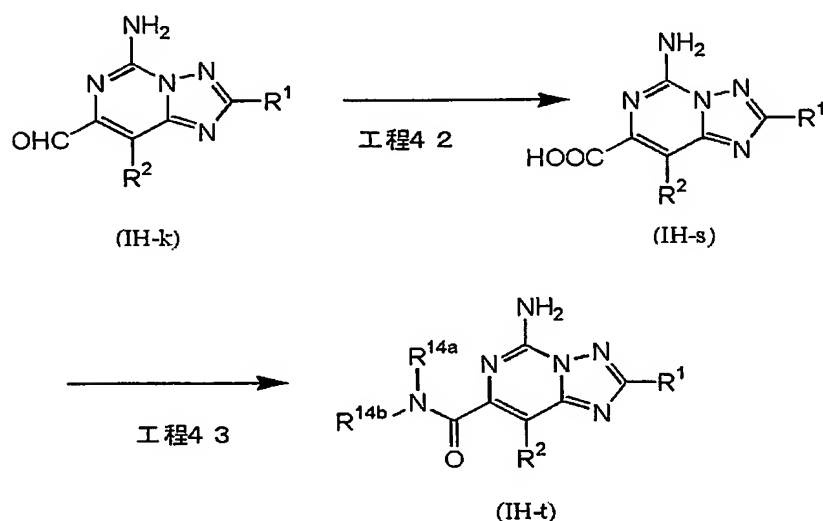
化合物(IQ-v)を用いて、製造法5の工程10-1と同様な反応を行うことによりR^{6a}およびR^{6b}が同一である化合物(IQ-w)を製造することができる。また、化合物(IQ-v)を用いて、製造法5の工程10-2と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-x)を経てR^{6a}およびR^{6b}が異なる化合物(IQ-w)を製造することができる。

工程41

化合物(IQ-w)を用いて製造法1の工程2-1、または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-r)を製造することができる。

【0110】

【化26】



【0111】

(式中、R¹、R²、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ前記と同義である)

製造法18

化合物(IH-s)は以下の工程で製造することができる。

工程42

製造法 11 の工程 23 または製造法 11 の工程 27 で得られる化合物 (IH-k) を用いて、製造法 5 の工程 8 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-s) を製造することができる。

【0112】

製造法 19

化合物 (IH-t) は以下の工程で製造することができる。

工程 43

化合物 (IH-s) と R¹4aR¹4bNH を用いて、製造法 15 の工程 31 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-t) を製造することができる。

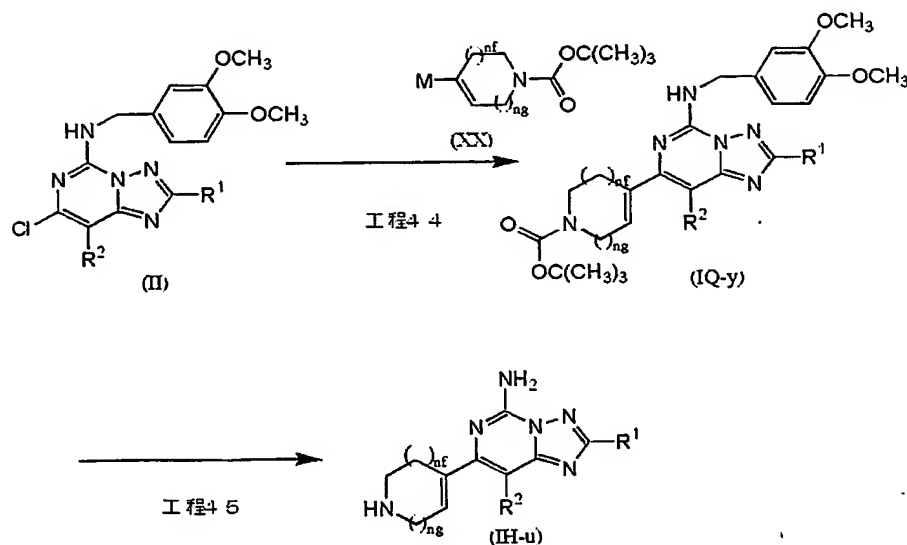
【0113】

製造法 20

化合物 (IH-u) は以下の工程で製造することができる。

【0114】

【化 27】



【0115】

(式中、R¹、R²、M、nf および ng はそれぞれ前記と同義である)

工程 44

化合物(II)と化合物(XX)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-y)を製造することができる。

工程45

化合物(IQ-y)を用いて、製造法1の工程2-1と同様な反応を行うことにより化合物(IH-u)を製造することができる。

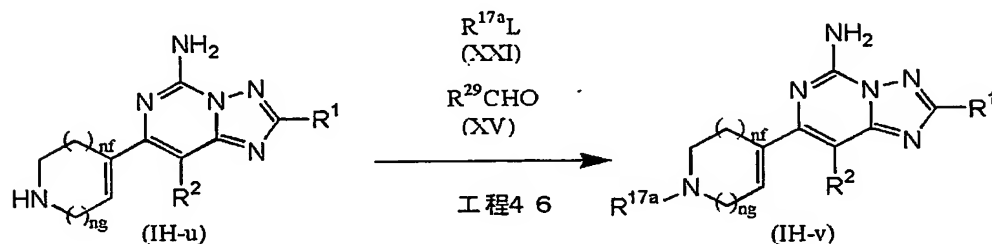
【0116】

製造法21

化合物(IH-v)は以下の工程で製造することができる。

【0117】

【化28】



【0118】

(式中、R¹、R²、R²⁹、nfおよびngはそれぞれ前記と同義であり、Lはハロゲン、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはトリフルオロメタンスルホニルを表し、R^{17a}は前記のR¹⁷の定義から水素原子を除いた基を表す)

上記の定義において、ハロゲンは前記と同義である。

工程46

製造法20の工程45で得られる化合物(IH-u)を無溶媒でまたは不活性溶媒中、1~3当量の適当な塩基存在下、1当量~大過剰の化合物(XXI)と通常10℃~200℃の間の温度で10分間~48時間反応させることにより化合物(IH-v)を製造することができる。

【0119】

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独でまたは混合して用いることができる。

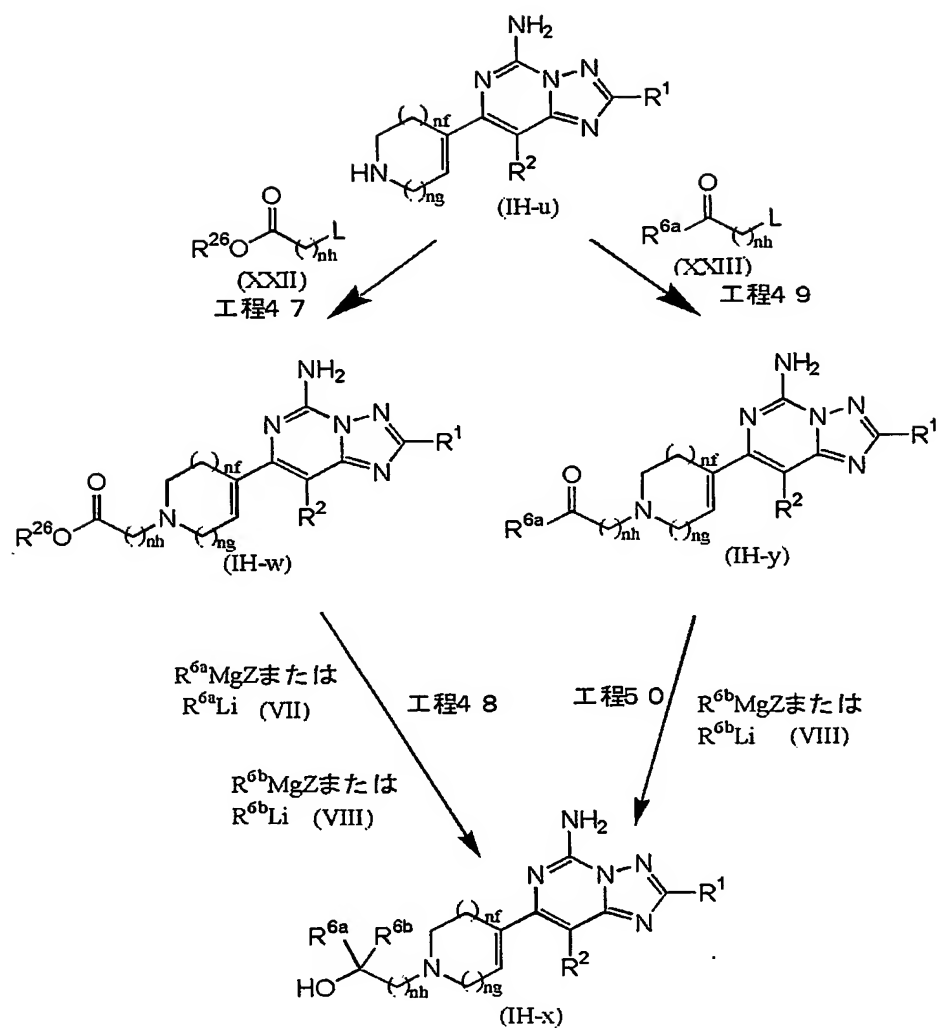
適当な塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU等が挙げられる。

【0120】

また、化合物(IH-v)は化合物(IH-u)と化合物(XV)を用いて製造法3の工程5と同様な方法で製造することもできる。

【0121】

【化29】



【0122】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{26} 、 L 、 nf および ng はそれぞれ前記と同義であり、 nh は0~3の整数を表す)

製造法22

化合物(IH-w)は以下の工程で製造することができる。

工程47

製造法20の工程45で得られる化合物(IH-u)と化合物(XXII)を用いて、製造

法 21 の工程 46 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-w) を製造することができる。

【0123】

製造法 23

化合物 (IH-x) は以下の工程で製造することができる。

工程 48

化合物 (IH-w) を用いて、製造法 5 の工程 10-1 と同様な反応を行うことにより R6a および R6b が同一である化合物 (IH-x) を製造することができる。また、化合物 (IH-w) を用いて、工程 10-2 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-y) を経て、R6a および R6b が異なる化合物 (IH-x) を製造することができる。

【0124】

製造法 24

化合物 (IH-x) は以下の工程によっても製造することができる。

工程 49

製造法 20 の工程 45 で得られる化合物 (IH-u) と化合物 (XXIII) を用いて、製造法 21 の工程 46 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-y) を製造することができる。

工程 50

化合物 (IH-y) を用いて製造法 5 の工程 10-1 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-x) を製造することができる。

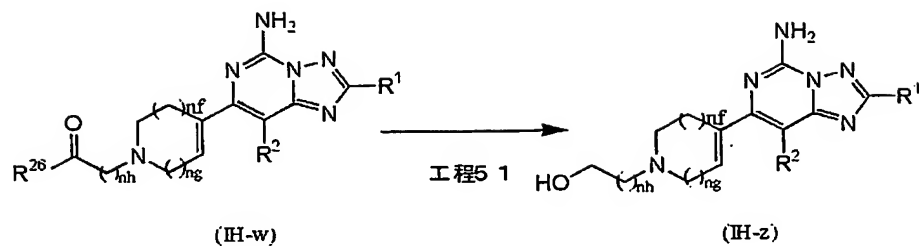
【0125】

製造法 25

化合物 (IH-z) は以下の工程で製造することができる。

【0126】

【化30】



【0127】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{26} 、nf、ngおよびnhはそれぞれ前記と同義である)

工程 5 1

製造法23の工程47で得られる化合物(IH-w)を用いて、製造法4の工程6と同様な反応を行うことにより化合物(IH-z)を製造することができる。

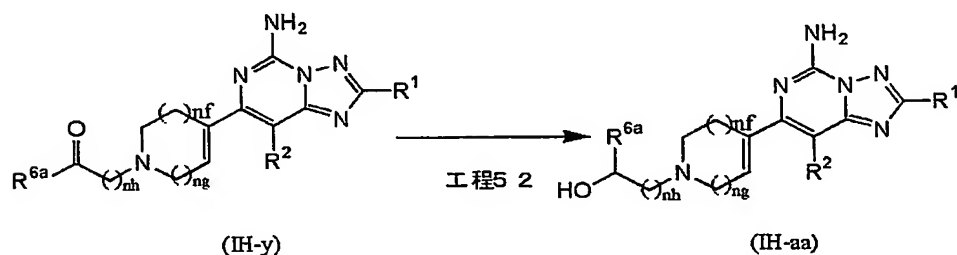
【0128】

製造法 2 6

化合物(IH-aa)は以下の工程で製造することができる。

【0129】

【化31】



【0130】

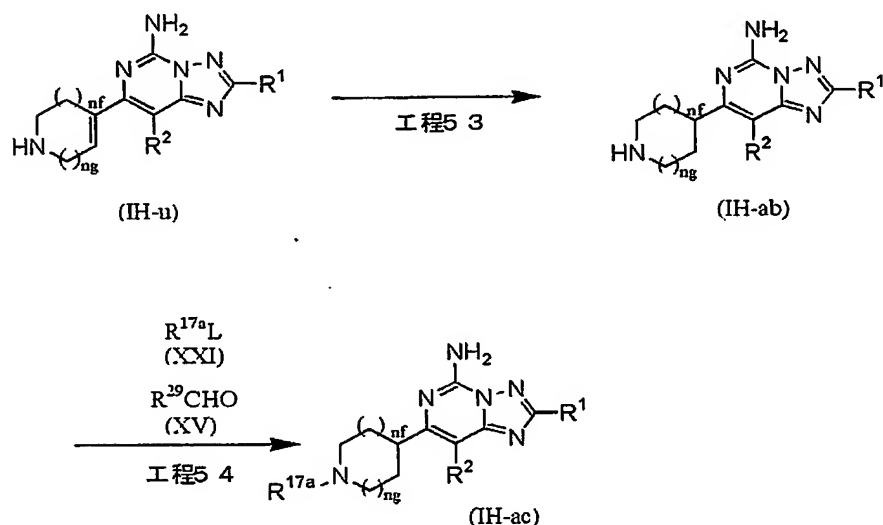
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{6a} 、nf、ngおよびnhはそれぞれ前記と同義である)

工程52

製造法24の工程49で得られる化合物(IH-y)を用いて、製造法4の工程6と同様な反応を行うことにより化合物(IH-aa)を製造することができる。

【0131】

【化32】



【0132】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{17a} 、 L 、 nf および ng はそれぞれ前記と同義である)

製造法27

化合物(IH-ab)は以下の工程で製造することができる。

工程53

製造法20の工程45で得られる化合物(IH-u)に不活性溶媒中、0.01~1当量、好ましくは0.01当量の10%パラジウム(0)/炭素粉末等を添加し、水素雰囲気下において0℃~100℃の間の温度、好ましくは60℃で10分間~5時間、好ましくは1~2時間処理することで化合物(IH-ab)を製造することができる。

【0133】

不活性溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、メタノール、エ

タノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール等が挙げられる。

【0134】

製造法 28

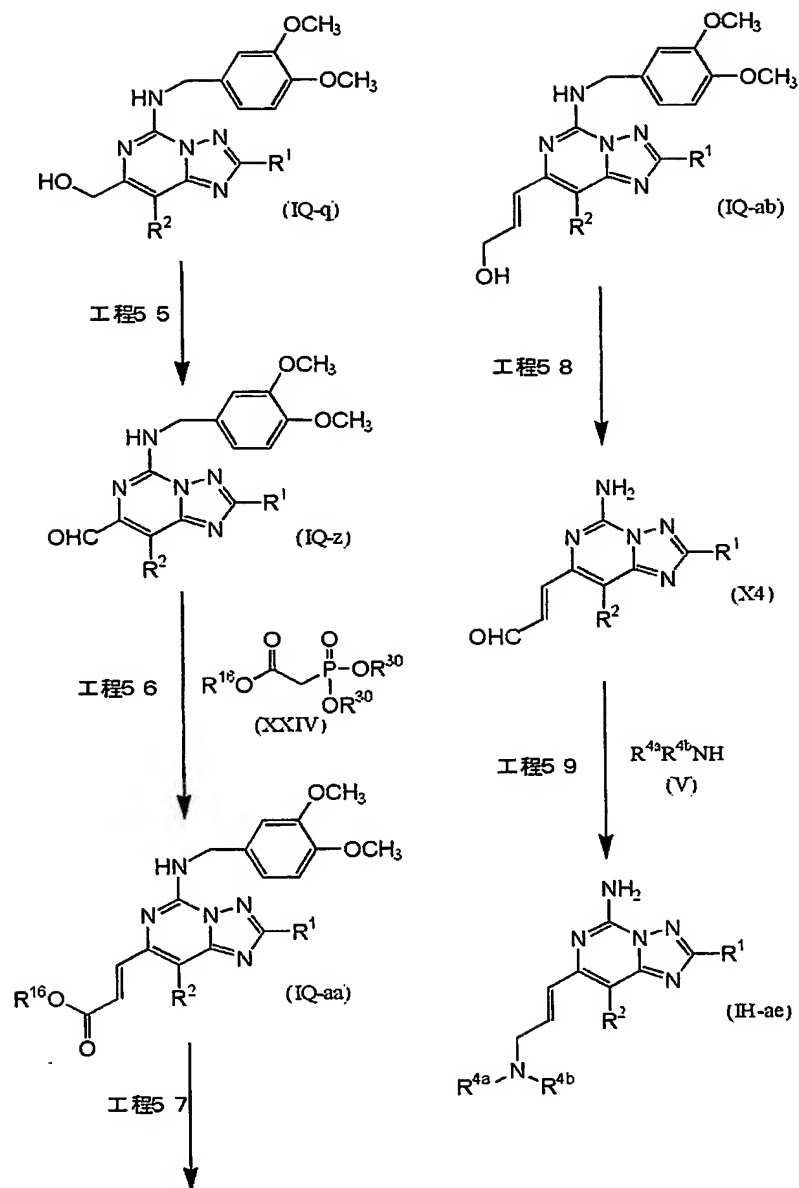
化合物(IH-ac)は以下の工程で製造することができる。

工程 54

製造法 27 の工程 53 で得られる化合物(IH-ab)と化合物(XXI)または化合物(XV)を用いて、製造法 21 の工程 46 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-ac)を製造することができる。

【0135】

【化33】



【0136】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} および R^{16} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{30} は低級アルキルを表す)

上記の定義において、低級アルキルは前記と同義である。

製造法 29

化合物 (X4) は、以下の工程により製造することができる。

工程 55

製造法 16 の工程 32 で得られる化合物 (IQ-q) を用いて、製造法 11 の工程 23 と同様な反応を行うことにより化合物 (IQ-z) を製造することができる。

工程 56

化合物 (IQ-z) と 1～5 当量の化合物 (XXIV) を 1～5 当量の塩基存在下、不活性溶媒中、通常 0℃～200℃ の間の温度で 10 分間～48 時間反応させることにより化合物 (IQ-aa) を得ることができる。

【0137】

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくは THF が挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられる。

工程 57

化合物 (IQ-aa) を用いて、製造法 4 の工程 6 と同様な反応を行うことにより化合物 (IQ-ab) を製造することができる。

工程 58

化合物 (IQ-ab) を用いて、製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより化合物 (X4) を製造することができる。

【0138】

製造法 30

化合物 (IH-ae) は以下の工程で製造することができる。

工程 59

化合物 (X4) と化合物 (V) を用いて、製造法 3 の工程 5 と同様な反応を行うこと

により化合物(IH-ae)を製造することができる。

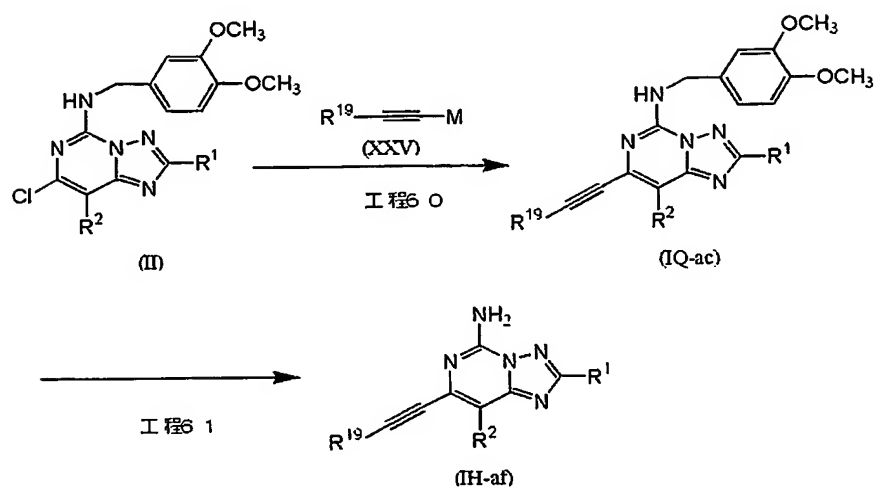
【0139】

製造法31

化合物(IH-af)は以下の工程で製造することができる。

【0140】

【化34】



【0141】

(式中、R¹、R²、R¹⁹およびMはそれぞれ前記と同義である)

工程60

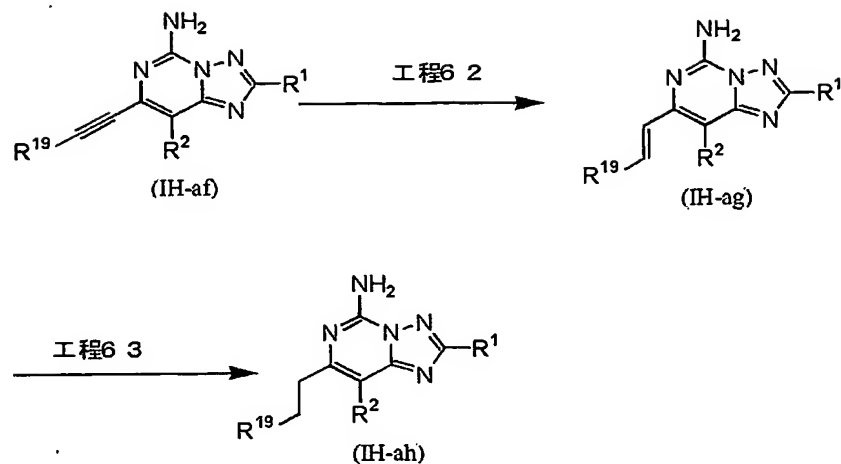
化合物(II)と化合物(XXV)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-ac)を製造することができる。

工程61

化合物(IQ-ac)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-af)を製造することができる。

【0142】

【化 3 5】



【0143】

(式中、R¹、R²およびR¹⁹はそれぞれ前記と同義である)

製造法 3 2

化合物(IH-ag)は以下の工程で製造することができる。

工程 6 2

製造法 3 1 の工程 6 1 で得られる化合物(IH-af)を用いて、製造法 2 7 の工程 5 3 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-ag)を製造することができる。

【0144】

製造法 3 3

化合物(IH-ah)は以下の工程で製造することができる。

工程 6 3

製造法 3 2 の工程 6 2 で得られた化合物(IH-ag)を用いて、製造法 2 7 の工程 5 3 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-ah)を製造することができる。

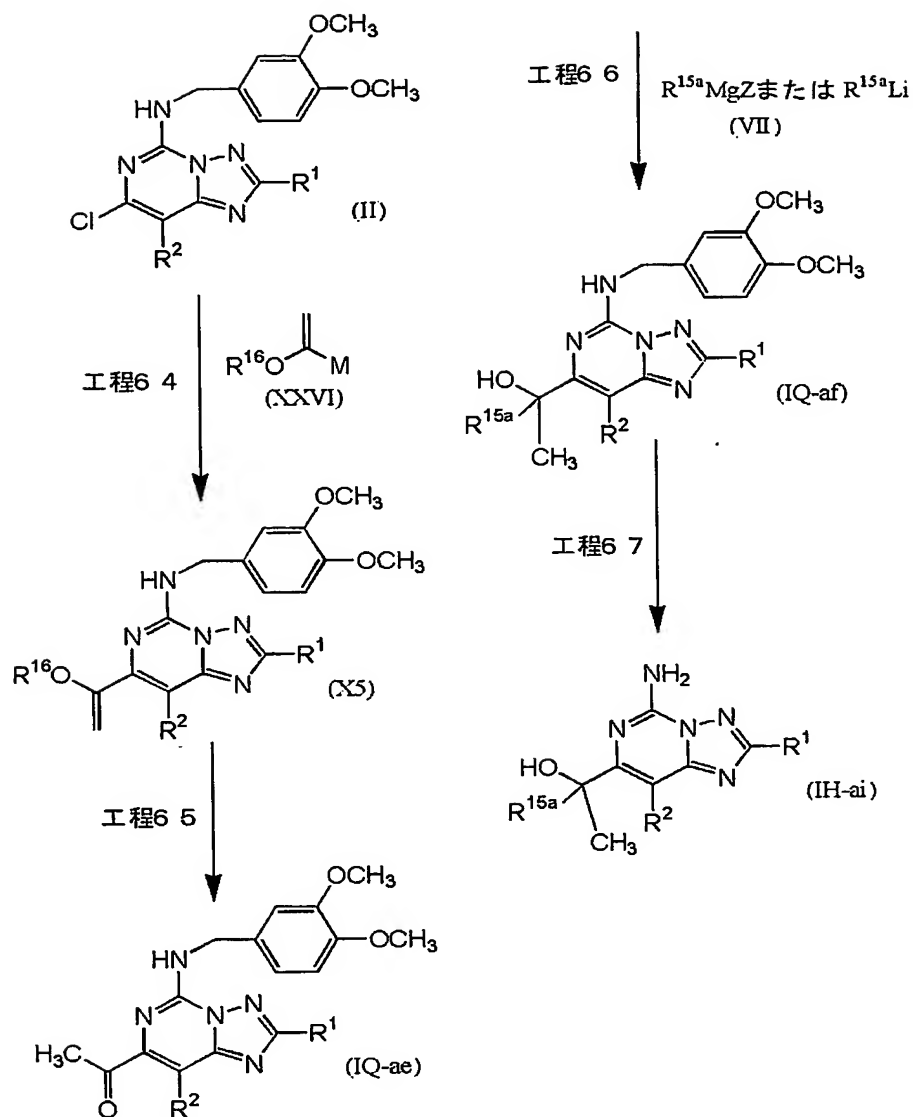
【0145】

製造法 3 4

化合物(IH-ai)は以下の工程で製造することができる。

【0146】

【化36】



【0147】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 M および Z はそれぞれ前記と同義である)

工程6 4

化合物(II)と化合物(XXVI)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(X5)を製造することができる。

工程 6 5

化合物(X5)を不活性溶媒中、適当な酸で0℃～使用する不活性溶媒の沸点の間、好ましくは室温で、1～48時間、好ましくは3～5時間処理することにより化合物(IQ-ae)を製造することができる。

【0148】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン、水等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHFと水の混合溶媒が挙げられる。また、適当な酸としては、塩酸、酢酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは硫酸が挙げられる。

工程 6 6

化合物(IQ-ae)を用いて、製造法5の工程10-1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-af)を製造することができる。

工程 6 7

化合物(IQ-af)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-ai)を製造することができる。

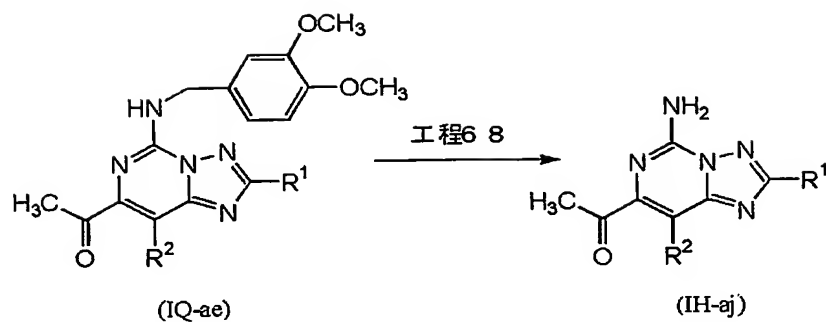
【0149】

製造法 3 5

化合物(IH-aj)は以下の工程で製造することができる。

【0150】

【化 3 7】



【0 1 5 1】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)

工程 6 8

製造法 3 4 の工程 6 5 で得られる化合物 (IQ-ae) を用いて、製造法 1 の工程 2 - 1 または製造法 1 の工程 2 - 2 と同様な反応を行うことにより化合物 (IH-aj) を製造することができる。

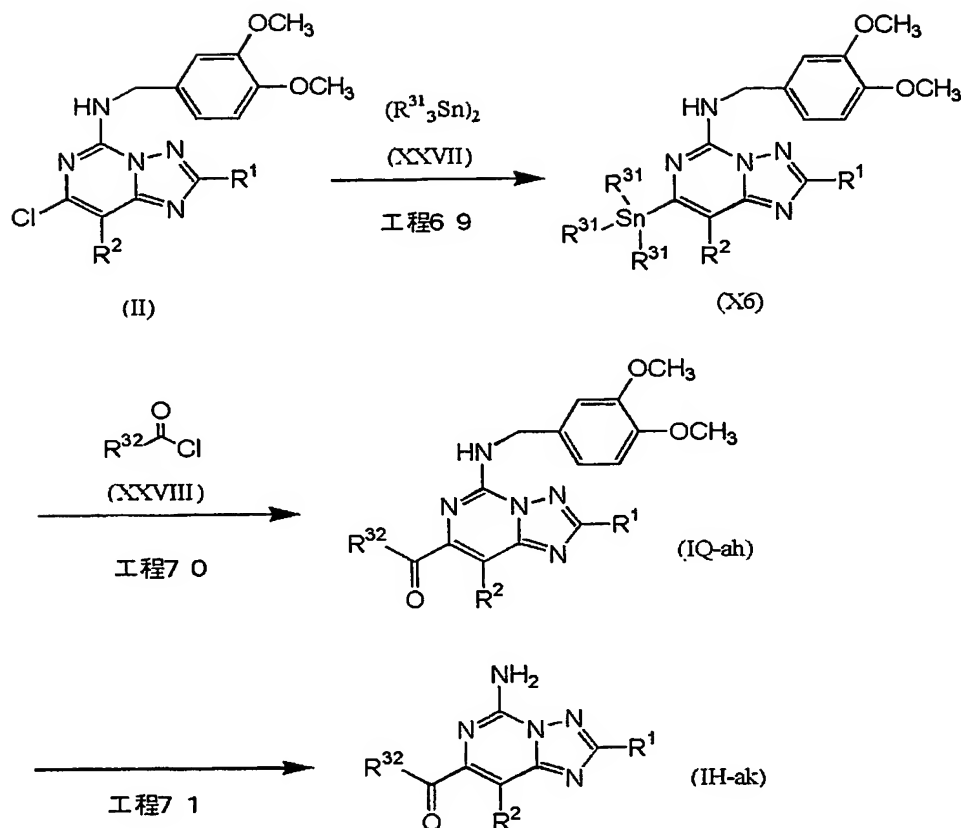
【0 1 5 2】

製造法 3 6

化合物 (IH-ak) は以下の工程で製造することができる。また、化合物 (IH-aj) は以下の工程によっても製造することができる。

【0 1 5 3】

【化38】



【0154】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{31} はメチルまたはブチルを表し、 R^{32} は低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)

上記の定義において、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換の芳香族複素環基は、それぞれ前記と同義である。

工程6 9

化合物(II)と1~10当量、好ましくは1.5当量の化合物(XXVII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(X6)を製造することができる。

工程 7 0

化合物(X6)と1~10当量、好ましくは2当量の化合物(XXVIII)を用いて、製造法1の工程1と同様な反応を行うことにより化合物(IQ-ah)を製造することができる。

工程 7 1

化合物(IQ-ah)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-ak)を製造することができる。なお、R³²がメチル基である化合物(IH-ak)が、化合物(IH-aj)に相当する。

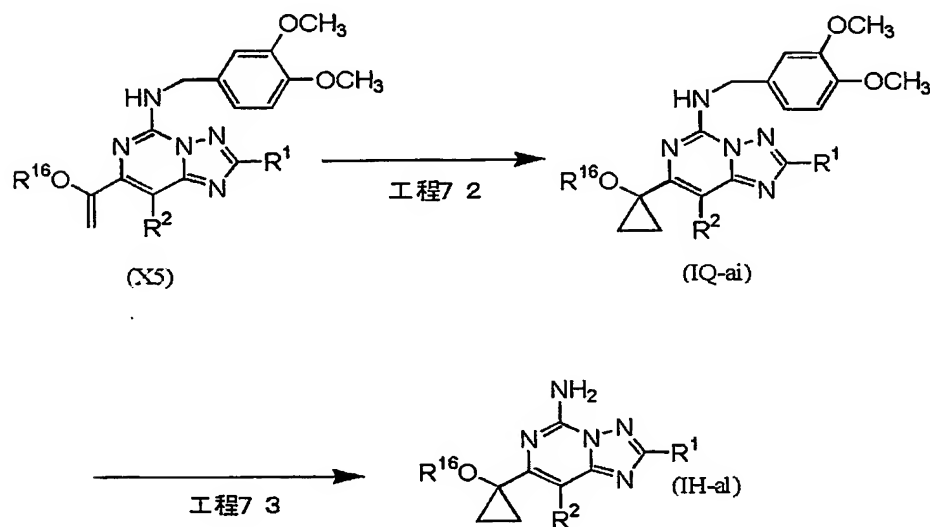
【0155】

製造法 3 7

化合物(IH-al)は以下の工程で製造することができる。

【0156】

【化39】



【0157】

(式中、R¹、R²およびR¹⁶はそれぞれ前記と同義である)

工程 7 2

製造法34の工程64で得られる化合物(X5)に不活性溶媒中、1当量～大過剰のジヨードメタン、ジブロモメタン、ジアゾメタン等、好ましくは5～10当量のジヨードメタンを加え、さらに1当量～大過剰、好ましくは5～10当量のジエチル亜鉛、ヨウ化エチル亜鉛、亜鉛、塩化銅(I)、臭化銅(I)、銅、銀等を単独でまたは混合して、通常はジエチル亜鉛、亜鉛-銅カップルまたは亜鉛-銀カップル、好ましくはジエチル亜鉛を添加して-78℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～室温の間の温度で反応させることで化合物(IQ-ai)を製造することができる。

【0158】

不活性溶媒としてはジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはトルエンが挙げられる。

工程73

化合物(IQ-ai)を用いて、製造法1の工程2-1または製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより、化合物(IH-al)を製造することができる。

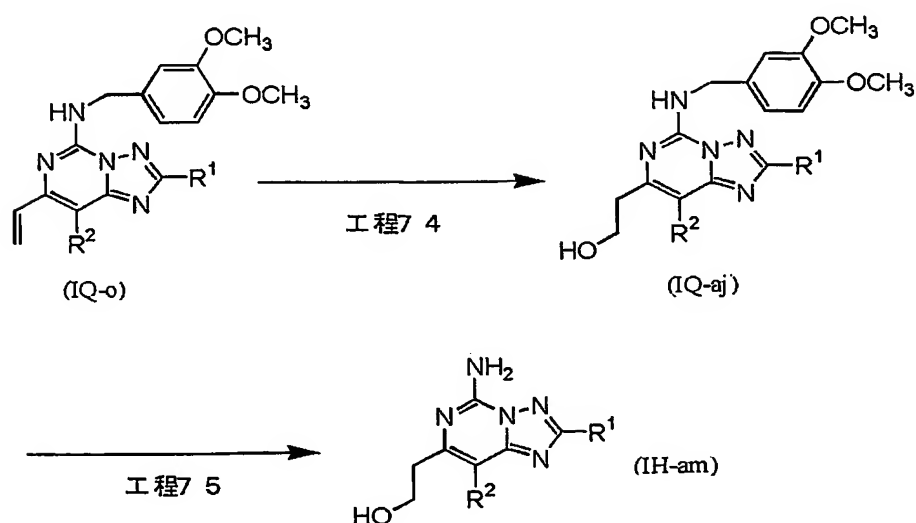
【0159】

製造法38

化合物(IH-am)は以下の工程で製造することができる。

【0160】

【化40】



【0161】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である)

工程 7 4

製造法 11 の工程 2 4 で得られる化合物(IQ-o)を不活性溶媒下、1~5当量、好ましくは2.5当量のホウ素化剤と0℃~100℃の間の温度で反応させ、その後、適当な塩基存在下、-30℃~室温の間の温度で1当量~大過剰の過酸化水素水で処理することにより化合物(IQ-aj)を製造することができる。

【0162】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHFが挙げられる。また、ホウ素化剤としては、ボラン-THF錯体、メチルボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、カテコールボラン等が挙げられ、好ましくは9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンが挙げられる。

【0163】

適当な塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムが挙げられる。

工程 7 5

化合物(IQ-aj)を用いて、製造法 1 の工程 2-1 または製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-am)を製造することができる。

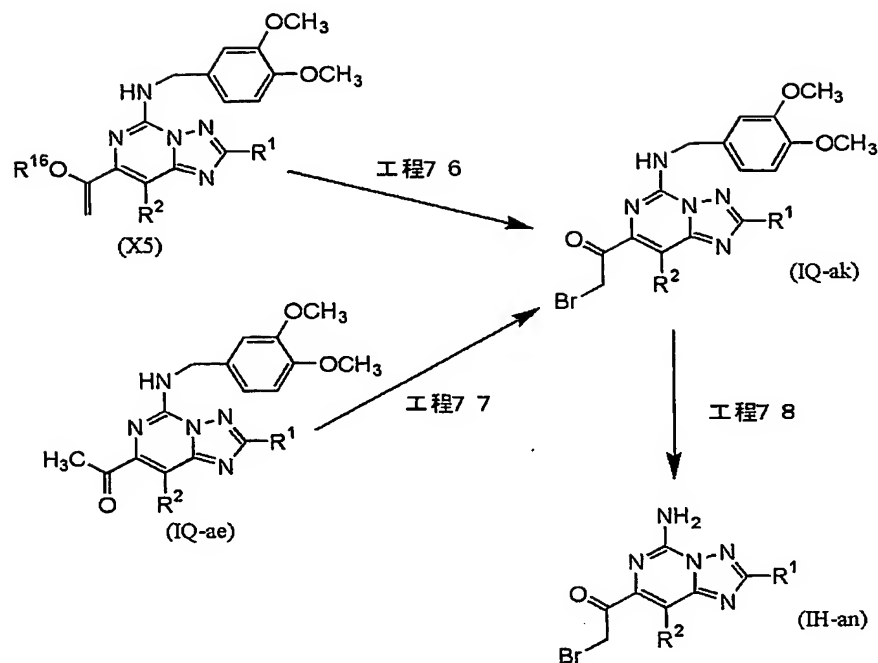
【0164】

製造法 3 9

化合物(IH-an)は以下の工程で製造することができる。

【0165】

【化41】



【0166】

(式中、R¹、R²およびR¹⁶はそれぞれ前記と同義である)

工程7 6

製造法34の工程64で得られる化合物(X5)を不活性溶媒中、1～3当量、好ましくは1当量のプロモ化剤と0℃～室温の間の温度で反応させることにより化合物(IQ-ak)を製造することができる。

【0167】

プロモ化剤としては、臭素、N-プロモコハク酸イミド、5,5-ジブromo-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン、テトラブチルアンモニウムトリプロミド等が挙げられ、好ましくはN-プロモコハク酸イミドが挙げられる。

不活性溶媒としてはジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピ

ルアルコール、ブタノール、ヘキサン、酢酸、臭化水素酸等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはTHFが挙げられる。

工程 7 7

化合物(IQ-ak)は、製造法 3 4 の工程 6 5 で得られる化合物(IQ-ae)を用いて、工程 7 6 と同様な反応を行うことにより製造することができる。

工程 7 8

化合物(IQ-k)を用いて、製造法 1 の工程 2-2 と同様な反応を行うことにより化合物(IH-an)を製造することができる。

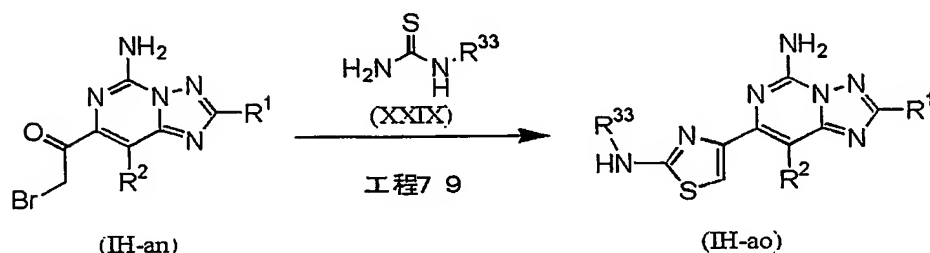
【0168】

製造法 4 0

化合物(IH-ao)は以下の工程で製造することができる。

【0169】

【化 4 2】



【0170】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義であり、R³³はR^{8a}と同義である)

工程 7 9

製造法 3 9 の工程 7 8 で得られる化合物(IH-an)を不活性溶媒中、1~3当量、好ましくは2当量の化合物(XXIX)と室温~150℃の間の温度で反応させることにより化合物(IH-ao)を製造することができる。

【0171】

不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、D

MSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはエタノールが挙げられる。

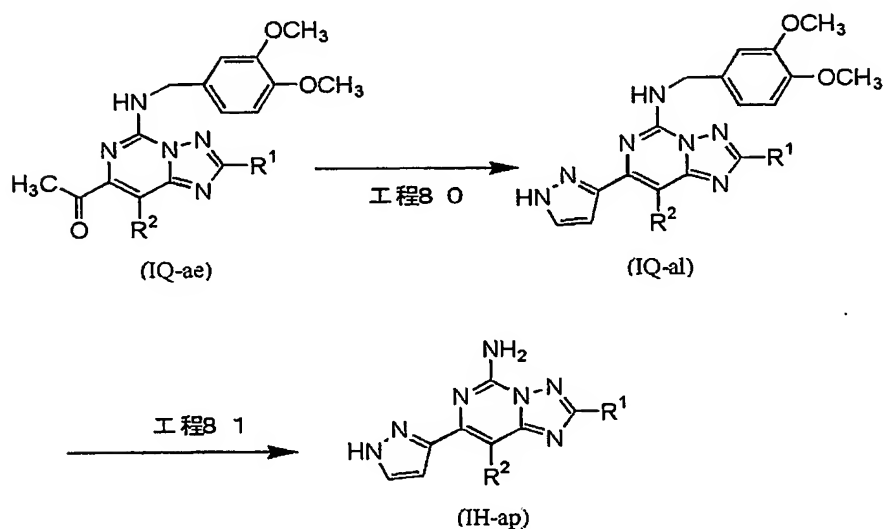
【0172】

製造法 41

化合物(IH-ap)は以下の工程で製造することができる。

【0173】

【化 43】



【0174】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)

工程 80

製造法34の工程65で得られる化合物(IQ-ae)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを試薬兼溶媒として加えて室温~200℃の間の温度、好ましくは140℃で、1~48時間、好ましくは3~5時間反応させた後、不活性溶媒中、1~3当量、好ましくは2当量のヒドラジンと反応させることにより化合物(IQ-al)を製造することができる。

【0175】

不活性溶媒としてはジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサン等を単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはエタノールが挙げられる。

工程 8 1

化合物(IQ-al)を用いて製造法1の工程2-2と同様な反応を行うことにより化合物(IH-ak)を製造することができる。

【0176】

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。また、分離精製にはコンビナトリアル化学で常用される、例えば、酸クロリドレジン、アルデヒドレジン、塩基性イオン交換樹脂、酸性イオン交換樹脂等のスカベンジャーレジンを用いることもできる。酸クロリドレジンとは文献[テトラヘドロンのレターズ(Tetrahedron Letters)、37巻、40号、7193頁(1996年)等]記載の方法で製造し、使用できる。

【0177】

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合は、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合は、適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させ単離、精製すればよい。また、化合物(I)およびその薬理上許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

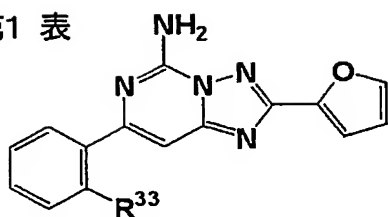
【0178】

本発明によって得られる化合物(I)の具体例を第1～8表に示す。表中、Me はメチルを、Et はエチルを表す。

【0179】

【表 1】

第1 表

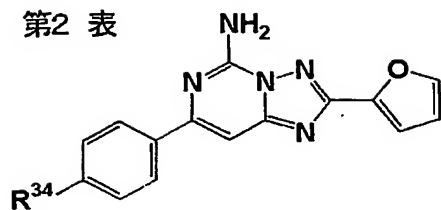


化合物番号	R^{33}
1	H
2	CHO
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

【0180】

【表2】

第2 表

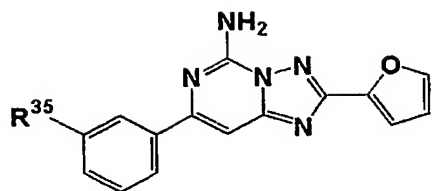


化合物番号	R^{34}
10	CHO
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

【0181】

【表 3】

第3 表

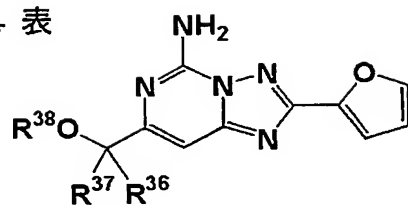


化合物番号	R ³⁵
18	CHO
19	
20	
21	

【0182】

【表 4】

第4 表

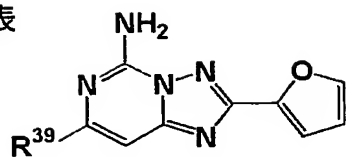


化合物番号	R ³⁶	R ³⁷	R ³⁸
22	H	H	H
23	H	H	Me
24	H	H	Et
25	Me	Me	H
26	シクロプロピル		Et
27	H	H	
28	H	H	
29	H	H	
30	H	H	
31	H	H	
32	H	H	
33	H	H	

【 0 1 8 3 】

【表 5】

第5 表

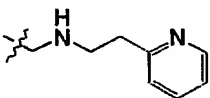
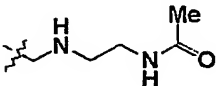
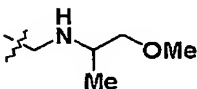
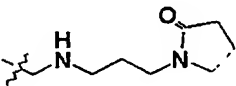
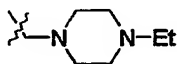
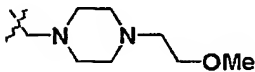
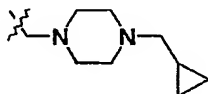

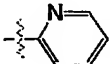
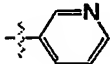


化合物番号	R^{39}
34	
35	
36	
37	
38	COMe
39	
40	
41	CHO
42	
43	

【0184】

【表6】

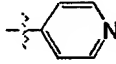
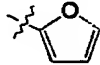
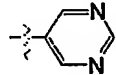
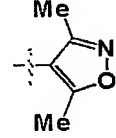
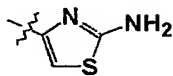
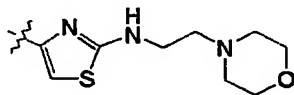
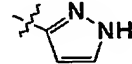
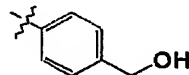
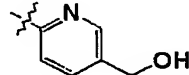
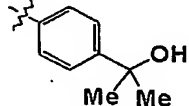
第5 表続き

化合物番号	R ³⁹
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

【0185】

【表7】

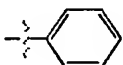
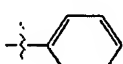
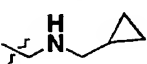
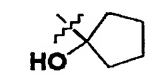
第5 表続き

化合物番号	R ³⁹
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

【0186】

【表8】

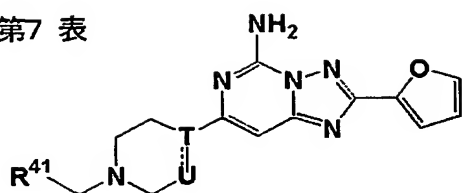
第6表

$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{R}^{40}-\text{U}-\text{T}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \quad \text{C} \end{array} \\ \\ \text{C} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \quad \text{C} \end{array} \end{array} $		
化合物番号	T—U	R ⁴⁰
64	H ₂ C—CH ₂	Et
65	C≡C	
66	H ₂ C—CH ₂	
67	H ₂ C—CH ₂	OH
68	(E)-HC=CH	
69	C≡C	

【0187】

【表 9】

第7 表

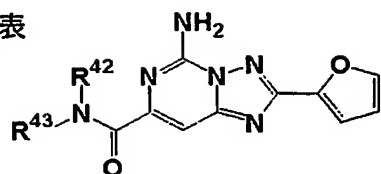


化合物番号	T=U	R ⁴¹
70	C=CH	
71	HC-CH ₂	
72	C=CH	
73	C=CH	CH ₂ OMe
74	C=CH	
75	C=CH	
76	C=CH	
97	C=CH	CF ₃

【0188】

【表 10】

第8 表


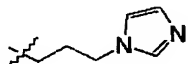
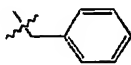
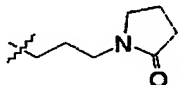
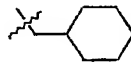
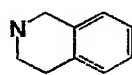
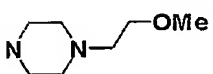
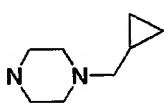


化合物番号	R ⁴²	R ⁴³
77	H	
78	Me	
79		
80	H	
81	Me	
82	H	
83	H	
84	H	
85	Me	
86	H	
87	Me	
88		

【0189】

【表 11】

第8 表続き

化合物番号	R ⁴²	R ⁴³
89	H	
90	H	
91	H	
92	H	
93	H	
94		
95		
96		
98	H	Et

【0190】

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 アデノシン受容体結合作用 (アデノシン A_{2A} 受容体結合試験)

Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、29 巻、331 頁 (1986 年)] に若干の改良を加えて行った。

ラット線条体を、氷冷した 50 mmol/L トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (以後 Tris HCl と略す) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモ

ジナイザー (Kinematica 社製) で懸濁した。懸濁液を遠心分離し (50,000xg, 10 分間)、得られた沈殿物に再び同量の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mg (湿重量) / ml の組織濃度になるように 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液 [10 mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02 ユニット/mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加え懸濁した。

【0191】

上記の精製した細胞懸濁液 1 ml にトリチウムで標識した CGS 21680 $\{^3\text{H}-2-[p-(2\text{-カルボキシエチル})\text{フェネチルアミノ}]-5'-(\text{N-エチルカルボキサミド})\text{アデノシン}:40 \text{ キュリー}/\text{mmol}; \text{ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251 巻、888 頁 (1989 年)]}\}$ 50 μl (最終濃度 4.0 nmol/L) および試験化合物 50 μl を加えた。混合液を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 120 分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/C ; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した 5 μl の 50 mmol/L Tris HCl 緩衝液で 3 回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-H ; 和光純薬工業社製) を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (Packard 社製) で測定した。

【0192】

試験化合物の $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体結合 (^3H -CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

【0193】

【数1】

$$\text{阻害率(\%)} = \{ 1 - (X - Y) / (Z - Y) \} \times 100$$

【0194】

式中、Xは薬物存在下での結合量、Yは非特異的結合量、Zは全結合量を表す。

(注) 全結合量 (Z) とは、試験化合物非存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射能量である。非特異的結合量 (Y) とは、 $100\ \mu\text{mol/L}$ シクロペンチルアデノシン (CPA ; Sigma 社製) 存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射能量である。薬物存在下での結合量 (X) とは、各種濃度の試験化合物存在下での ^3H -CGS 21680 結合放射能量である。

【 0 1 9 5 】

結果を第 9 表に示す。

【 0 1 9 6 】

【表 12】

第9 表

化合物番号	A _{2A} 受容体阻害率 (%) at 10 ⁻⁷ mol/L
1	65
7	64
11	53
16	36
17	70
25	47
38	84
39	66
40	58
41	54
42	62
43	60
44	56
46	73
49	89
50	65
51	68
52	92
58	70
64	81
65	96
66	82
67	91
68	96
69	78
71	87
73	98
76	72
85	70
89	89
94	95

【0197】

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は強力なアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を示した。従って、化合物 (I) を有効成分とする薬剤はアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患 (例えばパーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等) に有効であることが示唆された。

【0198】

試験例 2 CGS 21680 誘発カタレプシー (強硬症) に対する作用

パーキンソン病は黒質-線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680 (アデノシン A_{2A} 受容体作働薬) を脳室内に投与すると、アデノシン A_{2A} 受容体を介して直接線条体の中型棘状神経 (medium sized spiny neuron) におけるギャバ (GABA) 作働性抑制性シナプス伝達が抑制される [ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Journal of Neuroscience)、16 巻、605 頁 (1996 年)]。このことから、アデノシン A_{2A} 受容体作働薬は線条体から淡蒼球外節への GABA 作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680 投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

【0199】

5 週令の雄性 ddY 系マウス (体重 22-25 g、日本 SLC) を 1 群 10 匹用いて実験を行った。CGS 21680 (RBI 社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、10 μ g / 20 μ l をマウス脳室内に注入した。試験化合物は 0.3 % ポリオキシレン (20) ソルビタンモノオレエート (以後、Tween80 と略す) 含有蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁して用いた。CGS 21680 を脳室内に注入する 30 分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液 (0.3 % Tween80 含有蒸留水: 対照) をそれぞれ経口投与した (マウス体重 10 g あたり 0.1 ml)。試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て 10 mg/kg 経口投与した。

【0200】

以下にカタレプシースコアの判定基準を示す。

【0201】

【表13】

第10表 カタレプシースコアの判定基準

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満。
1	前肢を懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満、かつ後肢の持続時間が5秒以上。
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上。

【0202】

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計し行った(満点50点)。合計スコアが40点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数としては10例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。

【0203】

結果を第11表に示す。

【0204】

【表14】

第11表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
22	10	8	10	84
26	10	9	10	82
29	10	6	10	88
35	10	5	9	90
40	10	3	10	94
49	10	4	10	92
52	10	8	9	84
53	10	8	10	84
58	10	10	10	80
60	10	1	10	98
62	10	10	9	80
63	10	1	10	98
69	10	2	10	96
72	10	0	10	100
73	10	6	9	88
75	10	2	10	96
76	10	5	10	80
80	10	6	9	88
81	10	2	10	96
83	10	2	10	96
84	10	4	10	92
85	10	3	10	94
86	10	0	10	100
87	10	9	9	82
89	10	8	9	84
91	10	3	10	94
92	10	9	9	82
94	10	5	10	90

【0205】

試験例3 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ
ピリジン (MPTP) 処置コモンマウスセット] における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。霊長類においてはドパミン神経毒である 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（以後、MPTP と略す）を処置すると選択的な黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮等を示す。この MPTP 処置霊長類はパーキンソン病のモデルとして知られている [プロシーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・サイエンス・ユー・エス・エー (Proceedings of the National Academy of Science USA)、80 巻、4546 頁 (1983 年)]。コモンマーモセットは真猿類に属し他の真猿類と同様に MPTP によりパーキンソン症状を示すことが知られている [ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter)、57 巻、37 頁 (1985 年)]。

【0206】

2～3 歳齢の雌雄コモンマーモセット（体重 300-375 g、日本クレア）を 1 群 4 匹用いて実験を行なった。MPTP (RBI 社製) を注射用生理食塩水（大塚製薬社製）に溶解し、2.0 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間コモンマーモセット皮下に投与した。投与後 6 週間以上経過し、慢性的なパーキンソン症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は 0.3 % Tween80、10 % ショ糖の水溶液で懸濁液として用いた。また対照として試験化合物を含まない溶液を用いた。被験動物は試験化合物投与の 1 時間前に観察用ケージ（自発運動量測定装置付き）に入れ環境に慣らしておいた。パーキンソン症状は 30 分毎 8 時間、1 方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置にて 30 分毎に 12 時間まで測定した。パーキンソン症状は下記に示す項目についてそれぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

【0207】

第 12 表に観察項目とスコアの関係を示す。

【0208】

【表 15】

第 12 表 パーキンソン症状判断基準

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意		正常	減少	睡眠傾向		
観察行動			あり	減少	なし	
瞬き 行動			正常	異常		
体勢		正常	体幹、尾、手足の異常(各 1 点)			全て異常
平衡性		正常	不対称	静止不能	落下	
反応性		正常	減少	緩慢	なし	
発声		正常	減少	なし		
合計	0-17 点					

【0209】

効果の判定は 1 群 4 頭のパーキンソン症状得点の平均を試験化合物投与群と溶媒投与群で比較し行った [有意差検定: 符号付きウィルコクソン検定 (Sign-Wilcoxon test)]。自発運動量についても試験化合物投与群と溶媒投与群で比較判定した。

化合物 71、76、85 はコモンマーモセット MPTP 処置パーキンソン病モデルにおいて有効であることが示された。

【0210】

試験例 4 強制水泳法 (不動時間の測定)

実験動物としては、ddY 系雄性マウス (体重 21~26g、日本 SLC) を 1 群 10 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温 23 ± 1 °C、湿度 55 ± 5 % の動物室で飼育し、餌 (CRF-1, オリエンタル酵母工業、東京) および水 (水道水) は自由に摂取させた。使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物の投与に際しては、0.3% Tween80 溶液に懸濁して、試験

開始1時間前に経口投与した。陰性対照群には、0.3% Tween80溶液のみを10ml/kg 経口投与した。不動時間の測定はPorsolt の方法 [アーカイブス・インターナショナル・デ・ファルマコダイナミー・エ・デ・セラピー (Arch. Int. Pharmacodyn.)、229巻、327-336頁(1977年)] に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽 (直径10cm, 高さ25cm) に、水温 23 ± 1 °Cの水を深さ9cm に張ってマウスを6 分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが1~2分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は2 分間放置して、その後の4 分間 (240 秒) における逃避行動を示さなかった時間 (不動時間: 行動的絶望) を秒単位で計測することによって行った。日内リズムの影響を少なくするため、1 群10匹をそれぞれ午前、午後の5 匹ずつに分けて実験を行った。尚、不動時間測定には2 匹を同時に観察し、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析は、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定をSteel-test法を用いて行った。

【0211】

化合物71、83、89および94には10 mg/kg経口投与で、不動時間の有意な短縮作用が認められた。ここで作用の認められた化合物はいずれも、 A_{2A} 受容体に強い拮抗作用 (10^{-7} mol/Lで50 %以上の阻害率) を有しており、 A_{2A} 拮抗作用と抗うつ作用の間には一般的相関性が認められた。

【0212】

試験例5 学習不能(learned helplessness; LH)モデルでの作用

1) 使用動物

実験動物としては、SD系雄性ラット (体重220-320g、7週齢、日本チャールスリバー、厚木) を1群10-15 匹で使用した。予備飼育期間中は、室温22-24 °C、湿度50-60 %の動物室で飼育し、餌(CRF-1, オリエンタル酵母工業、東京) および水(水道水) は自由に摂取させた。なお、試験化合物は、試験第2日目FR1 (FR1の内容は後記を参照) の1時間前に経口で2mg/kgを投与した。

2) 学習不能モデルの作成

学習実験装置としては、シャトルボックス装置 (TK-401S; UNICOM製、千葉) を

用いた。第1日目、シャトルボックスの中央に仕切り板を入れて2つの部屋を設けて、それぞれの部屋に1匹ずつラットを入れた。2つのそれぞれの部屋 (22 x 20 x 26 cm) は、ステンレススチール製の床グリッドからなり電撃ショック (1.3 mA, スクランブル刺激) を負荷できるようになっている。シャトルボックスに入れている時間は50 分間であるが、コンピュータ制御によりランダムな持続時間 (10-90 秒) とランダムなオン・オフ、オフ・オン (10-90 秒) により25 分間が回避不可能な電撃ショック (inescapable shock; IES) を受けている時間になるように設定した。

【0 2 1 3】

第2日目、Maierらの方法 [ジャーナル・オブ・コンパラティブ・アンド・フィジオロジカル・サイコロジー (J. Comp. Physiol. Psychol.)、85巻、581-592頁 (1973年)] およびGeoffroy とChristensenの方法 [ドラッグ・デベロップング・リサーチ (Drug Dev. Res.)、29巻、48-55頁 (1993年)] を若干変更してシャトルボックス試験を行った。シャトルボックス中央の仕切り板を取り除き、代わりに2 cmの高さのハードルを設けて2つの部屋にした。シャトルボックス試験としてはFR1 (ブザーが鳴り始めて5秒以内にラットが隣の部屋に移動しないと、ラットに0.6mAの電気ショックが5秒間負荷される。ブザーが鳴り始めて5秒以内にラットが隣の部屋に移動すると床ショックは回避できる。以上を1回の試行とする。次の試行は10秒後に始まる。この試行を15回繰り返す) が終了後連続してFR2 (ラットに0.6mAの電気ショックが10秒間負荷される。電気ショック負荷後0.5秒間の間隔をおいて、ラットに0.6mAの電気ショックが10秒間負荷される。以上を1回の試行とし、次の試行が15秒後に始まる。この試行を15回繰り返す) を実施した。回避反応の判定は、FR2における2回の回避潜時がどちらも10秒未満の場合のみ回避成功として行い、次式から回避率を求めた。

【0 2 1 4】

【数2】

$$\text{回避率 (Escape response \%)} = (\text{回避成功試行数} / 15) \times 100$$

【0 2 1 5】

また、下式で算出される各試行間(休憩時間)に観察される回避反応以外の箱移動率(試行間移動率(Intertrial response %))は、精神運動興奮(Psychomotor stimulant)作用の指標とした。

【0 2 1 6】

【数 3】

$$\text{試行間移動率(Intertrial response \%)} = (\text{総箱移動数} / 15) \times 100$$

【0 2 1 7】

3) 統計処理

正常対照群とIES負荷対照群の差をStudent-tで処理し、IES負荷対照群と試験化合物投与群の回避率および試行間移動率の差をSteel法により多重比較検定し、それぞれ、危険率 5%未満の場合を有意差ありとして処理した。なお統計解析にはSAS統計解析ソフトを用いた。

【0 2 1 8】

化合物は 7 1 および 8 3 は、IES負荷によって生じる回避率の低下を有意に回復させ、抗うつ作用があることが示され、試験化合物投与の際、試行間移動率には負荷対照群と変化はなく、精神運動興奮作用は弱いことが示唆された。

【0 2 1 9】

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

【0 2 2 0】

本発明に係る医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理上許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。またそれら医薬製剤は、活性成分を薬理上許容される一種

もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

【0 2 2 1】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、錠剤、注射剤等があげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖、マンニット等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

【0 2 2 2】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

【0 2 2 3】

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、香料、防腐剤等から選択される 1 種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) またはその薬理上許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常 1 日当たり、1~50 mg/kg を 3~4 回に分けて投与するのが好ましい。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

【0 2 2 4】

【実施例】

以下に実施例および製剤例を示す。¹H NMR測定データにおいて多重度を示す記号の前にbrとある場合は幅広のシグナルが測定されたことを意味する。例えばbr sとは幅広のシングレットを意味する。

【 0 2 2 5 】

実施例 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 1)

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-クロロ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物G, 500 mg, 1.17 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、これにフェニルホウ酸 (213 mg, 1.75 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (25 mg, 0.035 mmol)、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え 9 時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却してクロロホルム、食塩水を加え、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (424 mg, 0.99 mmol) を白色アモルファスとして収率85%で得た。

【 0 2 2 6 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) に溶解し、アニソール (541 μ L, 4.95 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (230 μ L, 1.98 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注いだ後、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションすることで化合物 1 (168 mg, 0.606 mmol) を白色固体として収率61%で得た。化合物 1 はエタノールより再結晶を行うことで白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.04 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass (m/z): 277 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1652, 1646, 1618, 1600, 1552, 1508, 1419.

融点: 218.5 - 219.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 2 7 】

実施例 2

5-アミノ-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2)

化合物G (5.00 g, 13.0 mmol) をTHF (100 mL) に溶解し、これに2-ホルミルフェニルホウ酸 (2.50 g, 16.7 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (680 mg, 0.970 mmol)、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え9時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却してクロロホルム、食塩水を加え、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.95 g, 10.8 mmol) を白色アモルファスとして収率84%で得た。

【 0 2 2 8 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (32 mL) に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.4 mL, 26.8 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液を氷冷したクロロホルムで希釈して、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションすることで化合物 2 (1.74 g, 5.70 mmol) を白色固体として得た。さらに濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/2 mol/Lアンモニアメタノール混合溶媒) で精製して化合物 2 (334 mg, 1.10 mmol) を得た (総収率、63%)。化合物 2 はエタノールより再結晶を行うことで白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 10.20 (brs, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.60-7.90 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 305 (M^+), 207.

IR (KBr, cm^{-1}): 1683, 1678, 1659, 1632, 1616, 1541, 760.

元素分析: $C_{16}H_{11}N_5O_2 \cdot 0.1 H_2O$ として

実測値: C 62.47%, H 3.68%, N 22.53%

計算値: C 62.57%, H 3.67%, N 22.80%

融点: 224.0 - 224.5 °C

【 0 2 2 9 】

実施例 3

5-アミノ-7-[2-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)メチルフェニル]-2-(2-フリル)
[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン (化合物 3)

化合物 2 (250 mg, 0.82 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、これにベラトリルア
ミン (164 mg, 0.98 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。その後、トリアセト
キシ水素化ホウ素ナトリウム (521 mg, 2.46 mmol) を加え室温で5時間攪拌した。
バイオラッド AG1X-8 レジン (バイオラッド社製、2.0 g) を加えて反応を止め
、室温で終夜攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに
溶解してアルデヒドレジン (シグマ-アルドリッチ社製、500 mg) を加えて終夜
室温で攪拌した。濾過によってレジンを除去した後、溶液を減圧濃縮し、残渣を
アセトニトリル (3 mL)、ジイソプロピルエーテル (10 mL) より再結晶し、化
合物 3 (80 mg, 0.18 mmol) を白色結晶として収率21%で得た。

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.25 (d
, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=7.9$ H
z, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=3.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H),
3.86 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1660, 1610, 1512, 1417, 1240, 759.

元素分析: $C_{25}H_{24}N_6O_3$ として

実測値: C 65.50%, H 5.47%, N 18.41%

計算値: C 65.78%, H 5.30%, N 18.41%

融点: 168.0 - 168.7 °C

【 0 2 3 0 】

実施例 4

5-アミノ-7-[2-(アミノエチル-2-ピリジル)メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1, 2,

4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4)

実施例 3 と同様な方法を用い、ペラトリルアミンを 2-(2-アミノエチル)ピリジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (1 mL) / ジイソプロピルエーテル (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 (50 mg, 0.12 mmol) を白色結晶として収率 15% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.42 (dd, $J=5.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.4-7.7 (m, 5H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H).

Mass (m/z): 289.

IR (KBr, cm^{-1}): 1663, 1606, 1558, 1417, 1326, 773.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}\cdot 1.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 64.09%, H 5.28%, N 22.50%

計算値: C 64.05%, H 5.42%, N 22.73%

融点: 179.2 - 180.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 3 1 】

実施例 5

5-アミノ-7-[2-(4-エチルピペラジニル)メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 5)

化合物 2 (250 mg, 0.82 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、これに 1-エチルピペラジン (112 mg, 0.98 mmol)、酢酸 (200 μL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (521 mg, 2.46 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。バイオラッド AG1X-8 レジン (バイオラッド社製、2.0 g) を加えて反応を止め、室温で終夜攪拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して、酸クロリドレジン (850 mg)、ポリビニルピリジンレジン (シグマ-アルドリッチ社製、850 mg) を加えて、終夜室温で攪拌した。濾過によってレジン除去した後、溶液を減圧濃縮し、残渣に塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて得られた固体をエタノール (10 mL) / メタノール (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 (217 mg, 0.45 mmol) を白色結晶として収率 55% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.34 (brs, 2H), 7.97 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.24 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.75 (d, $J=3.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (brs, 2H), 3.00-3.80 (m, 8H), 3.21 (m, 2H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 403 (M^+), 289.

IR (KBr, cm^{-1}): 1651, 1639, 1632, 1612, 1558, 1512.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0 \text{ HCl} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値 C 55.13%, H 5.94%, N 20.18%

計算値 C 55.05%, H 5.75%, N 20.42%

融点: 253.0 - 253.4 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 3 2 】

実施例 6

5-アミノ-7-[2-(3,5-ジメトキシベンジルアミノ)メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 6)

実施例 3 と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを3,5-ジメトキシベンジルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をTHF (3 mL) /ジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 (152 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率36%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.58 (m, 2H), 8.41 (brs, 2H), 7.97 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.75 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.45 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.22 (brs, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.72 (s, 6H).

Mass (m/z): 456 (M^+), 288.

IR (KBr, cm^{-1}): 1660, 1639, 1622, 1583, 1458, 1419, 766.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0 \text{ HCl} \cdot 0.1 [(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{O} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 59.87%, H 5.30%, N 16.33%

計算値: C 59.82%, H 5.41%, N 16.35%

融点: 213.5 - 214.3 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 3 3 】

実施例 7

5-アミノ-7-[2-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノ]メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 7)

実施例 3 と同様な方法で、ベラトリルアミンをN-アセチルエチレンジアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をイソプロピルアルコール (7 mL) より再結晶し、化合物 7 (187 mg, 0.41 mmol) を白色結晶として収率50%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.24 (m, 2H), 8.30-8.40 (m, 3H), 7.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

Mass (m/z): 391 (M^+), 289.

IR (KBr, cm^{-1}): 1637, 1597, 1508, 1417.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.3 (\text{CH}_3)_2\text{CHOH} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 54.61%, H 5.45%, N 21.37%

計算値: C 54.75%, H 5.67%, N 21.38%

融点: 230.8 - 231.3 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 3 4 】

実施例 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[2-[3-(2-オキシピロリジノ)プロピルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 8)

実施例 3 と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 8 (174 mg, 0.34 mmol) を白色結晶として収率41%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.21 (m, 2H), 8.40 (brs, 2H), 7.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.34 (t, $J=$

7.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.20 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 431 (M⁺), 289.

IR (KBr, cm⁻¹): 1684, 1670, 1662, 1655, 1647.

元素分析: C₂₃H₂₅N₇O₂·1.0HCl·0.4 C₂H₅OH·1.4 H₂Oとして

実測値: C 55.77%, H 5.88%, N 19.09%

計算値: C 55.88%, H 6.15%, N 19.16%

融点: 153.5 - 154.2 °C

【 0 2 3 5 】

実施例 9

(±)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[2-[(2-メトキシ-1-メチル)エチルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 9)

実施例 3 と同様な方法を用い、ベラトリルアミンを(±)-2-アミノメトキシプロパンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をイソプロピルアルコール (7 mL) より再結晶し、化合物 9 (66 mg, 0.15 mmol) を白色結晶として収率18%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.43 (m, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.19 (brs, 2H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=5.2 Hz, 3H).

Mass (m/z): 289.

IR (KBr, cm⁻¹): 1668, 1654, 1641, 1616, 1558, 1508.

元素分析: C₂₀H₂₂N₆O₂·1.0HCl·1.6 H₂Oとして

実測値: C 54.03%, H 5.72%, N 19.00%

計算値: C 54.14%, H 5.95%, N 18.94%

融点: 178.9 - 179.7 °C

【 0 2 3 6 】

実施例 10

5-アミノ-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 10)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を4-ホルミルフェニルホウ酸に代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.27 g, 9.34 mmol) を白色アモルファスとして収率75%で得た。

【0237】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを酢酸エチル (200 mL) に溶解し、DDQ (4.24 g, 18.7 mmol) を加えて2時間還流した。反応溶液を氷冷したクロロホルムで希釈して、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションすることで化合物 10 (2.59 g, 8.48 mmol) を白色固体として収率91%で得た。化合物 10 はエタノールより再結晶を行うことで白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 10.09 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.13 (br s, 2H), 8.04 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass (m/z): 305 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1655, 1614, 1604, 1575, 1427, 1209.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 60.79%, H 3.62%, N 22.04%

計算値: C 60.79%, H 3.89%, N 22.15%

融点: 273.5 - 274.0 $^{\circ}\text{C}$

【0238】

実施例 11

5-アミノ-7-[4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノ]メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 11)

実施例 4 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行い、得

られた粗生成物をアセトニトリル (3 mL) / ジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 1 1 (90 mg, 0.22 mmol) を白色結晶として収率 27% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.48 (dd, $J=5.4$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.00 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J=8.4$ Hz, 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10–7.20 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.80–2.90 (m, 4H).

Mass (m/z): 411 (M^+), 290.

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1602, 1560, 1421, 1178, 765, 744.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 63.00%, H 5.15%, N 21.96%

計算値: C 63.00%, H 5.51%, N 22.36%

融点: 159.8 – 160.5 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 3 9 】

実施例 1 2

5-アミノ-7-[4-(4-エチルピペラジニル)メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 1 2)

実施例 5 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 1 2 (133 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率 37% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 11.68 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.08 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 3.30–3.70 (m, 9H), 3.16 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 403 (M^+), 289.

IR (KBr, cm^{-1}): 2360, 1655, 1614, 1597, 1558.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0 \text{ HCl}$ として

実測値 C 55.43%, H 5.76%, N 20.53%

計算値 C 55.46%, H 5.71%, N 20.58%

融点: 265.0 °C (分解)

【0240】

実施例 13

5-アミノ-7-[4-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)メチルフェニル]-2-(2-フリル)
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 13)

実施例 3 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 13 (212 mg, 0.43 mmol) を白色結晶として収率53%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.63 (m, 2H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.07 (br s, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.3$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.18 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Mass (m/z): 456 (M^+), 305.

IR (KBr, cm^{-1}): 1643, 1598, 1520, 1425, 1026.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1.9 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.6 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 56.44%, H 5.66%, N 15.15%

計算値: C 56.72%, H 5.89%, N 15.15%

融点: 256.2 - 256.8 °C

【0241】

実施例 14

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-[3-(2-オキソピロリジノ)プロピルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 14)

実施例 8 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 10 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 14 (141 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率37%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.28 (m, 2H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.06 (br

s, 2H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.34 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.23 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 431 (M⁺), 305, 291.

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1666, 1633, 1606, 1599, 1512, 1423.

元素分析: C₂₃H₂₅N₇O₂·1.0HCl·0.9 H₂Oとして

実測値: C 57.08%, H 5.73%, N 20.17%

計算値: C 57.06%, H 5.79%, N 20.25%

融点: 269.2 - 269.8 °C

【 0 2 4 2 】

実施例 1 5

(±)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-[(2-メトキシ-1-メチル)エチルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 1 5)

実施例 9 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (3 mL) より再結晶し、化合物 1 5 (97 mg, 0.24 mmol) を白色結晶として収率29%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.46 (m, 1H), 9.27 (m, 1H), 8.18 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.09 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Mass (m/z): 378 (M⁺), 333, 290.

IR (KBr, cm⁻¹): 1701, 1635, 1616, 1597, 1510.

融点: 225.7 - 226.0 °C

【 0 2 4 3 】

実施例 1 6

5-アミノ-7-[4-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノ]メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 1 6)

実施例 7 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (5 mL) / イソプロピルアルコール (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 1 6 (147 mg, 0.33 mmol) を白色結晶として収率 40 % で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.33 (m, 2H), 8.22 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

Mass (m/z): 391 (M^+), 290.

IR (KBr, cm^{-1}): 1658, 1643, 1637, 1616, 1603, 1560, 1510, 1421.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.3 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 54.84%, H 5.64%, N 21.67%

計算値: C 54.89%, H 5.55%, N 21.75%

融点: 238.5 - 240.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 4 】

実施例 1 7

5-アミノ-7-[4-(3,5-ジメトキシベンジルアミノ)メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1 塩酸塩 (化合物 1 7)

実施例 6 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 0 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 1 7 (80 mg, 0.16 mmol) を白色結晶として収率 20 % で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.73 (m, 2H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J=3.0$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.19 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.77 (s, 6H).

Mass (m/z): 456 (M^+), 305.

IR (KBr, cm^{-1}): 1647, 1601, 1558, 1510, 1473, 1458, 1421, 1209, 1155.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 58.13%, H 5.32%, N 15.98%

計算値: C 58.15%, H 5.39%, N 16.27%

融点: 224.6 - 225.2 °C

【0245】

実施例 18

5-アミノ-7-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 18)

化合物G (3.22 g, 8.35 mmol) をトルエン (51 mL) に溶解し、これに2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソラン (10.5 g, 24.0 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (590 mg, 0.840 mmol) を加え9時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却して、クロロホルム、2 mol/Lフッ化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。続いて溶液をセライト濾過した後、濾液を抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.95 g, 10.8 mmol) を白色アモルファスとして収率89%で得た。

【0246】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.09 g, 7.21 mmol) をTHF (90 mL)、2 mol/L塩酸 (60 mL) に溶解し、5時間室温で攪拌した。反応溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮して、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.59 g, 5.70 mmol) を粗生成物として収率79%で得た。

【0247】

得られた粗生成物をジクロロメタン (63 mL)、蒸留水 (3.5 mL) に溶解し、DQ (2.59 g, 11.4 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホル

ム、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションすることで化合物 1 8 (1.11 g, 3.64 mmol) を白色固体として収率64%で得た。化合物 1 8 はエタノールより再結晶を行うことで白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 10.12 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.13 (brs, 2H), 7.97 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.9$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 305 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1641, 1606, 1560, 1514, 1411, 1221.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 62.19%, H 4.01%, N 21.88%

計算値: C 62.48%, H 4.04%, N 21.95%

融点: 212.8 - 213.2 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 8 】

実施例 1 9

5-アミノ-7-[3-[2-(2-ピリジル)エチルアミノ]メチルフェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 1 9)

実施例 4 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 1 8 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 1 9 (165 mg, 0.37 mmol) を白色結晶として収率45%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.47 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 4H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J=7.6$ Hz, 4.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H).

Mass (m/z): 411 (M^+), 291.

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1655, 1602, 1560, 1415, 1331, 1234, 756.

元素分析: $C_{23}H_{21}N_7O \cdot 0.7 H_2O$ として

実測値: C 65.06%, H 5.14%, N 23.38%

計算値: C 65.14%, H 5.32%, N 23.12%

融点: 159.2 - 159.4 °C

【 0 2 4 9 】

実施例 2 0

(±)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[3-[(2-メトキシ-1-メチル)エチルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 2 0)

実施例 9 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 1 8 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をイソプロピルアルコール (10 mL) より再結晶し、化合物 2 0 (126 mg, 0.30 mmol) を白色結晶として収率37%で得た。

1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.55 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.0$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 378 (M^+), 333, 290.

IR (KBr, cm^{-1}): 1705, 1683, 1670, 1620, 1614, 1606, 1560, 1458.

元素分析: $C_{20}H_{22}N_6O_2 \cdot 1.0HCl \cdot 2.0 H_2O$ として

実測値: C 53.27%, H 5.66%, N 18.26%

計算値: C 53.27%, H 6.03%, N 18.64%

融点: 244.9 - 245.5 °C

【 0 2 5 0 】

実施例 2 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[3-[3-(2-オキシピロリジノ)プロピルアミノ]メチルフェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 2 1)

実施例 8 と同様な方法で、化合物 2 の代わりに化合物 1 8 を用いて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (8 mL) より再結晶し、化合物 2 1 (80 mg, 0.17 mmol) を白色結晶として収率21%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.40 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.07 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.22 (brs, 2H), 3.43 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.80–2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 431 (M^+), 305, 291.

IR (KBr, cm^{-1}): 1686, 1674, 1637, 1602, 1597, 1508, 1414, 1329, 1217.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 57.45%, H 5.45%, N 20.13%

計算値: C 57.48%, H 5.75%, N 20.40%

融点: 252.2 – 252.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 5 1 】

実施例 2 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2 2)

化合物G (10.0 g, 26.0 mmol) をトルエン (150 mL) に溶解し、これにtert-ブチルジメチルシリルオキシメチルトリブチルスズ (14.7 g, 33.7 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.00 g, 1.42 mmol) を加え8時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却して酢酸エチル、食塩水を加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.80 g, 7.67 mmol) を白色固体として収率30%で得た。また、7-ブチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.85 g, 4.54 mmol) を薄黄色油状物として収率18%で得た。

【 0 2 5 2 】

7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.80 g, 7.67 mmol)

をトリフルオロ酢酸 (80 mL) に溶解し、アニソール (4.20 mL, 38.4 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (3.40 mL, 38.4 mmol) を加えて室温で7時間攪拌した。その後、反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した白色固体を濾過により得て、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物 22 (1.69 g, 7.32 mmol) を白色固体として収率95%で得た。化合物 22 はDMFより再結晶を行うことで白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (brs, 2H), 7.19 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=5.7$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 232 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1614, 1608, 1568, 1452, 1333, 1222, 982, 777.

融点: 298.0 - 300.0 $^{\circ}\text{C}$

【0253】

実施例 23

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 23)

実施例 22 で得られた7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.70 g, 5.45 mmol) をジクロロメタン (84 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.78 g, 8.17 mmol)、トリエチルアミン (2.28 mL, 16.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (133 mg, 0.109 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後、反応溶液に蒸留水を加えて酢酸エチルで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製して、5-(N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.11 g, 5.23 mmol) を白色固体として収率96%で得た。

【0254】

得られた5-(N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(

2-フリル)-7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをTHF (60 mL) に溶解し、1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液 (5.23 mL, 5.23 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製して5-(N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.00 g, 4.16 mmol) を白色固体として収率80%で得た。

【0255】

得られた5-(N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (800 mg, 1.66 mmol) をヨードメタン (8 mL) に溶解し、酸化銀 (1.15 g, 4.97 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、5-(N-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを粗生成物として得た。

【0256】

得られた粗生成物をトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.544 mL, 4.98 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.440 mL, 4.98 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。その後、反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、エタノール (10 mL) より再結晶し、化合物23 (174 mg, 0.709 mmol) を白色結晶として収率43%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.98 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

Mass (m/z): 245 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1675, 1610, 1427, 1122, 746.

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 53.93%, H 4.65%, N 28.51%

計算値: C 53.87%, H 4.52%, N 28.56%

融点: 167.2 - 167.6 °C

【 0 2 5 7 】

実施例 2 4

5-アミノ-7-エトキシメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン
(化合物 2 4)

実施例 2 3 と同様な方法を用い、ヨードメタンをヨードエタンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 2 4 (118 mg, 0.363 mmol) を白色結晶として収率43%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.97 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.59 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 259 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1679, 1668, 1618, 1612, 1603, 1558, 725.

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 55.47%, H 5.19%, N 26.88%

計算値: C 55.59%, H 5.05%, N 27.01%

融点: 153.8 - 154.6 °C

【 0 2 5 8 】

実施例 2 5

5-アミノ-7-(1-メチル-1-メトキシエチル)-2-(2-フリル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2 5)

0.95 mol/Lメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (10.7 mL, 10.2 mmol) にTHF (15 mL) を加え、アルゴン雰囲気下で-30°Cに冷却攪拌した。これに実施例 3 8 で得られた7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.55 mmol) をTHF (52 mL) に溶解した溶液を同温度で滴下し、さらに同温度で1時間攪拌した。その後、反応溶液を-78°Cに冷却した後、0.1 mol/L塩酸を加えて反応を停止させた。この反応溶液に蒸留水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム (300 mL)、蒸留水 (17 mL) に溶解し、DDQ (1.74 g, 7.65 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、重曹水に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、エタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 2 5 (110 mg, 0.424mmol) を白色結晶として収率17%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).

Mass (m/z): 259 (M^+), 244.

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1657, 1612, 1558, 1508, 763.

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 55.63%, H 5.23%, N 27.03%

計算値: C 55.59%, H 5.05%, N 27.01%

融点: 208.2 - 208.8 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 5 9 】

実施例 2 6

5-アミノ-7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 2 6)

実施例 3 8 で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.77 g, 11.1 mmol) をトルエン (250 mL) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌しておき、これに1.0 mol/Lジエチル亜鉛/ヘキサン溶液 (66.7 mL, 66.7 mmol) を同温度で加え、さらにトルエン (10 mL) に溶解したジヨードメタン (6.30 mL, 77.8 mmol) を滴下し、室温で25時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、飽和酢酸アンモニウム水溶液の混合液に注ぎ、セライト濾過後、濾液を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-

7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.15 mmol) を白色アモルファスとして収率10%で得た。

【0260】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシシクロプロピル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (178 mg, 0.409 mmol) をクロロホルム (4.5 mL)、蒸留水 (0.25 mL) に溶解し、DDQ (278 mg, 1.23 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 26 (150 mg, 0.526 mmol) を白色結晶として収率34%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.08 - 1.16 (m, 7H).

Mass (m/z): 286 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1645, 1622, 1606, 1546, 1259, 1062.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 58.99%, H 5.29%, N 24.31%

計算値: C 58.94%, H 5.30%, N 24.55%

融点: 187.2 - 187.6 $^{\circ}\text{C}$

【0261】

実施例 27

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-フェノキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 27)

化合物 22 (200 mg, 0.866 mmol) をTHF (12 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (682 mg, 2.60 mmol)、フェノール (245 mg, 2.60 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.409 mL, 2.60 mmol) を加え室温で12時間攪拌した。続いて、反応溶液に2 mol/L塩酸 (12 mL) を加え1時間還流した後、4 mol/L水

酸化ナトリウム水溶液を注いで中和し、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、得られた固体をエタノール（15 mL）より再結晶し、化合物 27（70.0 mg, 0.228 mmol）を白色結晶として収率26%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.08 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

Mass (m/z): 307 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1610, 1589, 1560, 1497, 1425, 1240, 744.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 62.63%, H 4.29%, N 22.87%

計算値: C 62.58%, H 4.26%, N 22.79%

融点: 247.2 - 247.4 $^{\circ}\text{C}$

【0262】

実施例 28

5-アミノ-7-(3-プロモフェノキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（化合物 28）

実施例 31 で得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（300 mg, 0.787 mmol）を THF（30 mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（414 mg, 1.58 mmol）、ジエチルアゾジカルボキシレート（0.249 mL, 1.58 mmol）、3-プロモフェノール（273 mg, 1.58 mmol）を加え室温で1時間攪拌した。続いて、反応溶液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、得られた固体をメタノールよりトリチュレーションして 7-(3-プロモフェノキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（382 mg, 0.691 mmol）を

白色固体として収率87%で得た。

【0263】

得られた7-(3-プロモフェノキシメチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.239 mL, 2.20 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.194 mL, 2.20 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。その後、反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーション後、エタノール (15 mL) より再結晶し、化合物28 (196 mg, 0.494 mmol) を白色結晶として収率72%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.09 (brs, 2H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

Mass (m/z): 387(M^{+2}), 385(M^{+}), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1652, 1608, 1578, 1473, 1223, 768.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}\cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}\cdot 0.2 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 49.12%, H 3.10%, N 17.36%

計算値: C 49.14%, H 3.47%, N 17.47%

融点: 261.5 - 261.9 °C

【0264】

実施例29

5-アミノ-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物29)

実施例31で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.62 mmol) をT HF (80 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.38 g, 5.26 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.828 mL, 5.26 mmol)、サリチル酸メチル (800 mg, 5.26 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。続いて、反応溶液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後

、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、得られた固体をメタノールよりトリチュレーションして5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[(2-メトキシカルボニルフェノキシ)メチル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (630 mg, 1.22 mmol) を白色固体として収率47%で得た。

【0265】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (600 mg, 1.16 mmol) をTHF (30 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃に冷却した。これに0.95 mol/Lメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (15.9 mL, 15.1 mmol) を滴下して室温で3時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (399 mg, 0.774 mmol) を白色固体として収率67%で得た。

【0266】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)]フェノキシメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをクロロホルム (36 mL)、蒸留水 (2 mL) に溶解し、DDQ (529 mg, 2.33 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、飽和重曹水に注いだ後、抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をエタノール (4 mL) より再結晶し、化合物29 (118 mg, 0.322 mmol) を白色結晶として収率42%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.08 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10–7.25 (m, 2H), 6.90–7.10 (m, 3H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 1.60 (s, 6H).

Mass (m/z): 366 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 1686, 1672, 1654, 1604, 1560, 1457, 1234, 1209.

元素分析: $C_{19}H_{19}N_5O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

実測値: C 61.39%, H 5.09%, N 18.90%

計算値: C 61.55%, H 5.33%, N 18.89%

融点: 194.0 - 194.2 °C

【 0 2 6 7 】

実施例 3 0

5-アミノ-7-(2-フルオロフェノキシメチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 0)

実施例 2 8 と同様な方法を用い、3-プロモフェノールを2-フルオロフェノールに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (9 mL) より再結晶し、化合物 3 0 (118 mg, 0.363 mmol) を白色結晶として収率48%で得た。

1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.09 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).

Mass (m/z): 325 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1673, 1650, 1645, 1608, 1564, 1506, 1261, 744.

元素分析: $C_{16}H_{12}N_5O_2F$ として

実測値: C 59.29%, H 3.72%, N 21.68%

計算値: C 59.08%, H 3.72%, N 21.53%

融点: 196.8 - 197.1 °C

【 0 2 6 8 】

実施例 3 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 1)

実施例 2 2 で得られた7-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.66 g, 5.37 mmol) をTHF (60 mL) に溶解し、1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液 (8.05 mL, 8.05 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、反応溶液を濃縮し、残渣をメタノールでトリチュレーションすることで

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.94 g, 5.09 mmol) を白色固体として収率95%で得た。

【0269】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.31 mmol) をTHF (15 mL) に溶解し、3-ピリジノール (250 mg, 2.62 mmol)、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (632 mg, 2.62 mmol) を加え120℃に加熱して19時間攪拌した。続いて、反応溶液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、得られた固体をジエチルエーテルよりトリチュレーションして5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (312 mg, 0.681 mmol) を白色固体として収率52%で得た。

【0270】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.333 mL, 3.03 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.268 mL, 3.03 mmol) を加えて室温で8時間攪拌した。その後、反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーション後、エタノール (15 mL) /クロロホルム (4 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 1 (147 mg, 0.477 mmol) を白色結晶として収率70%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.42 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.6$ Hz, 2.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

Mass (m/z): 308 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1678, 1651, 1608, 1560, 1427, 1273, 1232, 976, 746.

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ として

実測値: C 58.14%, H 4.02%, N 27.27%

計算値: C 58.44%, H 3.92%, N 27.26%

融点: 253.5 - 254.0 $^{\circ}\text{C}$

【0 2 7 1】

実施例 3 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 2)

実施例 3 1 で得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.31 mmol) を T HF (15 mL) に溶解し、2-ピリジノール (250 mg, 2.62 mmol)、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (632 mg, 2.62 mmol) を加え 120 $^{\circ}\text{C}$ に加熱して 25 時間攪拌した。続いて、反応溶液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (132 mg, 0.288 mmol) を薄かつ色アモルファスとして収率 22% で得た。また、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (362 mg, 0.790 mmol) を白色固体として収率 60% で得た。

【0 2 7 2】

5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ピリジルオキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (67.8 mg, 0.148 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、アニソール (0.333 mL, 3.03 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.268 mL, 3.03 mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。その後、反応溶液に 4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーション後、エタノール (10 mL) / DMF (1 mL) の

混合溶媒より再結晶し、化合物 3 2 (29.7 mg, 0.0964 mmol) を白色結晶として収率65%で得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.16 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.06 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J=8.2$ Hz, 7.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

Mass (m/z): 309 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1633, 1621, 1614, 1606, 1601, 1575, 1515, 1506, 1471, 1456, 1434, 1429, 1311, 1268, 1214, 732.

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 57.39%, H 4.15%, N 26.55%

計算値: C 57.36%, H 4.18%, N 26.40%

融点: 229.0 – 229.2 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 7 3 】

実施例 3 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-ピリジルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 3)

実施例 5 0 と同様な方法を用い、3-ピリジノールを4-ピリジノールに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 3 3 (128 mg, 0.416 mmol) を白色結晶として収率39%で得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.11 (brs, 2H), 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H).

Mass (m/z): 308 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1655, 1649, 1632, 1562, 1549, 1508, 1425, 1329, 1198, 1182.

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 57.06%, H 4.04%, N 26.34%

計算値: C 57.10%, H 4.09%, N 26.64%

融点: > 300 °C

【 0 2 7 4 】

実施例 3 4

5-アミノ-7-[N-アセチル-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ]メチル-2-(2-フリル)
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 4)

化合物 4 2 (250 mg, 0.66 mmol) をクロロホルム (6 mL) に溶解し、EDCレジ
ン (1.32 g, 1.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg, 0.66 mm
ol)、酢酸 (0.15 mL, 2.63 mmol) を加えて室温で72時間攪拌した。その後、反
応溶液を濾過して得られた濾液とレジンを洗浄したメタノール溶液を集め、混合
液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水、
飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し
た。残渣をジエチルエーテル (13 mL) / エタノール (1 mL) の混合溶媒より再結
晶して化合物 3 4 (150 mg, 0.36 mmol) を白色結晶として収率55%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.01 (brs, 1.2H), 7.95 (brs, 0.8H), 7.93 (d, J
=1.0 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 6.70-7.00 (m, 5H), 4.59 (s, 0.8H), 4.49
(s, 1.2H), 4.38 (s, 2H), 3.73 (s, 1.2H), 3.72 (s, 1.2H), 3.71 (s, 1.8H)
, 3.70 (s, 1.8H), 2.19 (s, 1.2H), 2.17 (s, 1.8H).

Mass (m/z): 422 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1612, 1560, 1514, 1419, 1252, 1234, 1182, 748.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 58.50%, H 5.19%, N 19.42%

計算値: C 58.46%, H 5.37%, N 19.49%

融点: 136.0 - 136.5 °C

【 0 2 7 5 】

実施例 3 5

5-アミノ-7-[N-メチル-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)]メチル-2-(2-フリル)[
1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・1塩酸塩 (化合物 3 5)

化合物 4 2 (200 mg, 0.53 mmol) をメタノール (16 mL) に溶解し、35%パラ
ホルムアルデヒド水溶液 (448 mg, 5.22 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。

その後、水素化ホウ素ナトリウム (300 mg, 7.93 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製した。得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチルを加えて溶媒留去後、残渣をジイソプロピルエーテル (5 mL) /イソプロピルアルコール (2 mL) /酢酸エチル (4 mL) の混合溶媒より再結晶して化合物 3 5 (130 mg, 0.33 mmol) を白色結晶として収率62%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 10.83 (m, 1H), 8.14 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.2$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

Mass (m/z): 394 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1659, 1639, 1616, 1605, 1601, 1560, 1516, 1460, 1425, 1246, 1024.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.1 [(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{O} \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 54.57%, H 6.11%, N 18.46%

計算値: C 54.53%, H 5.73%, N 18.52%

融点: 153.4 - 153.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 7 6 】

実施例 3 6

5-アミノ-7-アニリノメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 6)

化合物 4 1 (212 mg, 0.925 mmol) をエタノール (12 mL) に溶解し、アニリン (0.192 mL, 2.11 mmol) を加えて5時間還流した。その後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (12 mL) に溶解して水素化ホウ素ナトリウム (105 mg, 2.77 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後、蒸留水を加えて反応を止め、析出した固体を濾過によって得て、メタノール、クロロホルムで洗浄した後

、エタノール (10 mL) /DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 3 6 (22 mg, 0.728 mmol) を白色結晶として収率79%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.97 (brs, 2H), 7.90 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8$ Hz, 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=5.9$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 306 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1662, 1612, 1600, 1560, 1506, 1419, 1331, 756.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$ として

実測値: C 62.43%, H 4.73%, N 27.26%

計算値: C 62.73%, H 4.61%, N 27.43%

融点: 279.2 - 279.6 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 7 7 】

実施例 3 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 3 7)

実施例 3 2 で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-オキソピリジン-1-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (317 mg, 0.692 mmol) をトリフルオロ酢酸 (6 mL) に溶解し、アニソール (0.226 mL, 2.07 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.183 mL, 2.07 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。その後、反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 3 7 (184 mg, 0.595 mmol) を白色結晶として収率86%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.04 (brs, 2H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.1$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.6$ Hz, 6.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (dd, $J=8.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (ddd, $J=7.1$ Hz, 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

Mass (m/z): 308 (M⁺).

IR (KBr, cm⁻¹): 1670, 1657, 1651, 1608, 1570, 1541, 1423, 1331, 764.

元素分析: C₁₅H₁₂N₆O₂·0.1H₂O として

実測値: C 57.97%, H 3.94%, N 27.28%

計算値: C 58.10%, H 3.97%, N 27.10%

融点: 239.2 - 239.6 °C

【0278】

実施例 38

7-アセチル-5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 38)

実施例 18 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチル (1-エトキシビニル) スズに代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.38 g, 3.27 mmol) を白色固体として収率63%で得た。

【0279】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.37 mmol) をTHF (60 mL)、蒸留水 (10 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.3 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈し、2 mol/L水酸化カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを粗生成物として得た。

【0280】

得られた粗生成物をジクロロメタン (18 mL)、蒸留水 (1 mL) に溶解し、DDQ (807 mg, 3.56 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム、1 mol/L水酸化カリウム水溶液を注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションし、化合物 38 (403 mg, 1.66 mmol) を黄白色固体として収率70%

で得た。化合物 38 はエタノールより再結晶し、黄白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.26 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Mass (m/z): 243 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1639, 1626, 1612, 1581, 1549, 1417, 1326, 1214.

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 54.51%, H 3.84%, N 29.13%

計算値: C 54.32%, H 3.72%, N 28.79%

融点: 221.2 - 221.5 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 8 1 】

実施例 39

5-アミノ-7-ベンゾイル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 39)

化合物G (1.00 g, 2.59 mmol) をDMF (30 mL) に溶解し、これにビストリブチルスズ (2.37 g, 3.89 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (91.0 mg, 0.129 mmol) を加え100 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し9時間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をフロリジル (Florisil[®]) クロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-トリブチルスタニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.01 g, 1.58 mmol) を無色油状物として収率61%で得た。

【 0 2 8 2 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-トリブチルスタニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 0.781 mmol) をTHF (25 mL) に溶解し、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (55.0 mg, 0.0781 mmol)、塩化ベンゾイル (0.180 mL, 1.55 mmol) を加えて10時間還流した。反応溶液に重曹水を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、7-ベンゾイ

ル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (281 mg, 0.617 mmol) を白色固体として収率79%で得た。

【0283】

得られた7-ベンゾイル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (230 mg, 0.505 mmol) をジクロロメタン (22.5 mL)、蒸留水 (1.2 mL) に溶解し、DDQ (344 mg, 1.52 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、重曹水に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、エタノール (10 mL) で再結晶することで化合物 39 (81.3 mg, 0.266 mmol) を白色結晶として収率53%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.27 (brs, 2H), 7.99 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.6$ Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass (m/z): 305 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1691, 1631, 1626, 1606, 1579, 1547, 1414, 748.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 62.52%, H 3.59%, N 22.92%

計算値: C 62.58%, H 3.68%, N 22.81%

融点: 229.2 - 229.7 $^{\circ}\text{C}$

【0284】

実施例 40

5-アミノ-7-(4-フルオロベンゾイル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 40)

実施例 39 と同様な方法を用い、塩化ベンゾイルを塩化4-フルオロベンゾイルに代えて反応を行い、残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、エタノール (10 mL) /DMF (1 mL) の混合溶媒で再結晶することで化合物 40 (138 mg, 0.426 mmol) を白色結晶として収率36%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.28 (brs, 2H), 8.11 (dd, $J=8.9$ Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=8.9$ Hz, 8.9 Hz, 2H),

7.26 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass (m/z): 323 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1689, 1653, 1619, 1592, 1508, 1257, 1238, 762.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{F} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 56.35%, H 3.72%, N 20.43%

計算値: C 56.31%, H 3.54%, N 20.52%

融点: 228.3 – 228.5 °C

【 0 2 8 5 】

実施例 4 1

5-アミノ-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4 1)

化合物 2 2 (800 mg, 3.46 mmol) を DMF (140 mL) に溶解し、二酸化マンガン (12.00 g, 138.4 mmol) を加えて室温で20時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションし、メタノールで洗浄して化合物 4 1 (550 mg, 2.40 mmol) を白色結晶として収率69%で得た。化合物 4 1 はエタノールより再結晶を行い白色結晶として得られた。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 9.85 (s, 1H), 8.34 (brs, 2H), 7.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 229 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1702, 1672, 1626, 1604, 1568, 1508, 1421, 1221, 825, 762, 748.

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 52.12%, H 3.02%, N 30.61%

計算値: C 52.40%, H 3.08%, N 30.56%

融点: 270 °C (分解)

【 0 2 8 6 】

実施例 4 2

5-アミノ-7-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリ
アゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩(化合物42)

実施例3と同様な方法を用い、化合物2を化合物41に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール(10 mL)より再結晶し、化合物42(200 mg, 0.44 mmol)を白色結晶として収率41%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.75 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.20 (brs, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Mass (m/z): 378 (M^+-2), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1637, 1616, 1568, 1520, 1460, 1267.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 47.58%, H 5.07%, N 17.43%

計算値: C 47.50%, H 5.25%, N 17.50%

融点: 241.2 - 241.5 $^{\circ}\text{C}$

【0287】

実施例43

5-アミノ-7-(3,5-ジメトキシベンジル)アミノメチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリ
アゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩(化合物43)

実施例6と同様な方法を用い、化合物2を化合物41に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール(6 mL)より再結晶し、化合物43(350 mg, 0.77 mmol)を白色結晶として収率71%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.76 (m, 2H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.53 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.19 (brs, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.76 (s, 6H).

Mass (m/z): 380 (M⁺), 215.

IR (KBr, cm⁻¹): 1676, 1626, 1606, 1564, 1430, 1155.

元素分析: C₁₉H₂₀N₆O₃·2.0HCl·0.3 H₂O·0.2 C₂H₅OHとして

実測値: C 49.68%, H 5.27%, N 18.00%

計算値: C 49.79%, H 5.13%, N 17.96%

融点: 238.5 - 238.7 °C

【 0 2 8 8 】

実施例 4 4

5-アミノ-7-[2-(2-ピリジル)エチルアミノ]メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩 (化合物 4 4)

実施例 4 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL)、DMF (2 mL) より再結晶し、化合物 4 4 (92 mg, 0.22 mmol) を白色結晶として収率20%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 9.76 (m, 2H), 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=7.9 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.2 Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H).

Mass (m/z): 335 (M⁺), 215.

IR (KBr, cm⁻¹): 1651, 1641, 1637, 1616, 1612, 1606, 1564, 1514.

元素分析: C₁₇H₁₇N₇O·2.0 HCl·0.2 H₂Oとして

実測値: C 49.66%, H 4.73%, N 23.66%

計算値: C 49.57%, H 4.75%, N 23.80%

融点: 249.5 - 249.7 °C

【 0 2 8 9 】

実施例 4 5

5-アミノ-7-[2-(N-アセチルアミノ)エチルアミノ]メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 4 5)

実施例 7 と同様な方法を用い、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノールより再結晶し、化合物 4 5 (40 mg, 0.13 mmol) を白色結晶として収率 12% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.81 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.15 (dt, $J=6.6$ Hz, 5.9 Hz, 2H), 2.60 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H).

Mass (m/z): 315 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1680, 1647, 1637, 1614, 1572, 1562, 1556, 1510, 1421, 748.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値: C 53.38%, H 5.53%, N 31.14%

計算値: C 53.33%, H 5.43%, N 31.09%

融点: 190.5 - 190.9 $^{\circ}\text{C}$

【0290】

実施例 46

(\pm)-5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[(2-メトキシ-1-メチル)エチルアミノ]メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5- c]ピリミジン・2塩酸塩 (化合物 46)

実施例 9 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 4 6 (101 mg, 0.27 mmol) を白色結晶として収率 25% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.00-9.10 (m, 2H), 7.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.87 (brs, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 257 (M^+), 214.

IR (KBr, cm^{-1}): 1680, 1668, 1639, 1618, 1564, 1456, 1117, 977.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 44.42%, H 5.57%, N 22.03%

計算値: C 44.38%, H 5.43%, N 22.18%

融点: 191.4 - 192.2 °C

【 0 2 9 1 】

実施例 4 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[3-(2-オキソピロリジノ)プロピルアミノ]メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩 (化合物 4 7)

実施例 8 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 4 7 (181 mg, 0.42 mmol) を白色結晶として収率39%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.50 (m, 2H), 8.13 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.35 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 355 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1657, 1641, 1612, 1510, 1456, 1423, 1335, 1288, 1224.

融点: 229.1 - 229.8 °C

【 0 2 9 2 】

実施例 4 8

5-アミノ-7-(4-エチルピペラジニル)メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・3塩酸塩 (化合物 4 8)

実施例 5 と同様な方法で、化合物 2 を化合物 4 1 に代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) /DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 8 (75 mg, 0.17 mmol) を白色結晶として収率16%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 11.87 (m, 1H), 8.17 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.35 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H).

z, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.35-3.80 (m, 8H), 3.20 (q, J=6.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J=6.2 Hz, 3H).

Mass (m/z): 327 (M⁺), 215.

IR (KBr, cm⁻¹): 2478, 1672, 1650, 1635, 1614, 1564, 1454, 973.

元素分析: C₁₆H₂₁N₇O·3.0 HCl·0.1 C₂H₅OH として

実測値 C 44.14%, H 5.73%, N 22.32%

計算値 C 44.08%, H 5.62%, N 22.21%

融点: 262.0 - 262.4 °C

【 0 2 9 3 】

実施例 4 9

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジニル]メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2 塩酸塩 (化合物 4 9)

実施例 4 8 と同様な方法で、4-エチルピペラジンを4-メトキシエチルピペラジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (16 mL) /DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 4 9 (287 mg, 0.667 mmol) を白色結晶として収率51%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 11.85 (m, 1H), 8.11 (brs, 2H), 7.96 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 3.74 (t, J=4.0 Hz, 2H), 3.50-3.70 (m, 8H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).

Mass (m/z): 358 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 2536, 1650, 1645, 1606, 1512, 1454, 1435, 1423, 1417.

元素分析: C₁₇H₂₃N₇O₂·2.0HCl·0.2 H₂Oとして

実測値 C 47.09%, H 6.13%, N 22.56%

計算値 C 47.05%, H 5.90%, N 22.59%

融点: 245.3 - 246.0 °C

【 0 2 9 4 】

実施例 5 0

5-アミノ-7-(4-シクロプロピルメチルピペラジニル)メチル-2-(2-フリル)[1,2,4]

] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン・2塩酸塩 (化合物 5 0)

実施例 4 8 と同様な方法で、4-エチルピペラジンを4-シクロプロピルメチルピペラジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した後、残渣をエタノール (14 mL) /DMF (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 0 (223 mg, 0.523 mmol) を白色結晶として収率40%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 11.61 (m, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 3.30-3.80 (m, 8H), 3.07 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.43 (m, 2H).

Mass (m/z): 353(M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 2550, 1643, 1601, 1506, 1454, 1417, 1323, 951.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O} \cdot 2.0 \text{ HCl} \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値 C 50.05%, H 6.38%, N 22.71%

計算値 C 50.07%, H 5.98%, N 22.71%

融点: 270 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【 0 2 9 5 】

実施例 5 1

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-チエニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 1)

実施例 1 8 と同様な方法で、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランを2-(トリブチルスタニル)チオフェンに代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-チエニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.01 g, 2.33 mmol) を白色アモルファスとして収率90%で得た。

【 0 2 9 6 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(2-チエニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (22.5 mL)、蒸留水 (1.25 mL) に溶解し、DDQ (1.05 g, 4.63 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注いだ後、抽出して

、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。粗生成物をエタノールより再結晶して化合物 5 1 (366 mg, 1.29 mmol) を白色結晶として収率55%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.05 (brs, 2H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=5.0$ Hz, 3.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass (m/z): 283 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1601, 1556, 1435, 1417.

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}$ として

実測値: C 55.13%, H 3.42%, N 24.39%

計算値: C 55.11%, H 3.20%, N 24.72%

融点: 232.2 - 232.3 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 9 7 】

実施例 5 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 2)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチルスタニル-2-ピリジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール(13 mL)より再結晶して化合物 5 2 (97.1 mg, 0.349 mmol) を白色結晶として収率25%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.72 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.99 (dd, $J=7.6$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=6.0$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

Mass (m/z): 278 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1660, 1655, 1597, 1559, 1510, 1410, 1225, 766, 741.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}\cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}\cdot 0.1 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 58.75%, H 3.67%, N 28.90%

計算値: C 58.80%, H 3.96%, N 28.97%

融点: 274.5 - 275.0 °C

【 0 2 9 8 】

実施例 5 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(3-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 3)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランをトリブチルスタニル-3-ピリジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をメタノール (5 mL) より再結晶して化合物 5 3 (180 mg, 0.647 mmol) を白色結晶として収率50%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.32 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 278 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1655, 1601, 1560, 1508, 1331, 789.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 59.42%, H 3.63%, N 29.32%

計算値: C 59.28%, H 3.77%, N 29.63%

融点: 253.2 - 253.6 °C

【 0 2 9 9 】

実施例 5 4

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-ピリジル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 4)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を4-ピリジルホウ酸に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (16 mL) /DMF (8 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 4 (455 mg, 1.54 mmol) を白色結晶として収率59%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.72 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.18 (brs, 2H), 8.08 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz,

, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 278 (M⁺).

IR (KBr, cm⁻¹): 1657, 1602, 1567, 1552, 1421, 1012, 744.

元素分析: C₁₄H₁₀N₆O·1.0 H₂O として

実測値: C 56.92%, H 4.17%, N 28.31%

計算値: C 56.75%, H 4.08%, N 28.36%

融点: 279.2 - 279.9 °C

【0 3 0 0】

実施例 5 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 5)

実施例 1 8 と同様な方法で、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキソランを2-(トリブチルスタニル)フランに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール(4 mL)より再結晶して化合物 5 5 (114 mg, 0.425 mmol) を白色結晶として収率27%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.05 (brs, 2H), 7.93 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass (m/z): 267 (M⁺).

IR (KBr, cm⁻¹): 1658, 1614, 1602, 1591, 1552, 1545, 1504, 1419, 1328, 1217, 1178, 748.

元素分析: C₁₃H₉N₅O₂·0.1H₂O として

実測値: C 57.97%, H 3.32%, N 26.26%

計算値: C 58.04%, H 3.45%, N 26.03%

融点: 250.2 - 250.4 °C

【0 3 0 1】

実施例 5 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(5-ピリミジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 6)

実施例 18 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキサランを5-(トリブチルスタニル)ピリミジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール(10 mL)より再結晶して化合物 56 (117 mg, 0.419 mmol) を白色結晶として収率13%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.48 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.23 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 279 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1677, 1650, 1622, 1570, 744.

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}\cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 54.23%, H 3.37%, N 33.80%

計算値: C 54.17%, H 3.50%, N 34.01%

融点: 271 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【 0 3 0 2 】

実施例 57

5-アミノ-7-(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 57)

実施例 2 と同様な方法を用い、2-ホルミルフェニルホウ酸を3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリルホウ酸に代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (15 mL) より再結晶し、化合物 57 (415 mg, 1.40 mmol) を白色結晶として収率33%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.06 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Mass (m/z): 296 (M^+), 281.

IR (KBr, cm^{-1}): 1652, 1610, 1600, 1545, 1508, 1326, 1215.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ として

実測値: C 56.81%, H 4.14%, N 28.63%

計算値: C 56.75%, H 4.08%, N 28.36%

融点: 227.8 - 228.5 °C

【0303】

実施例 58

5-アミノ-7-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 58)

実施例 38 で得られた 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-エトキシビニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.53 g, 10.8 mmol) を THF (135 mL)、蒸留水 (135 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (1.91 g, 10.8 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加えて塩基性にした後、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、7-(2-ブロモアセチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (5.09 g, 10.7 mmol) を粗生成物として収率 100% で得た。

【0304】

得られた粗生成物 (2.00 g, 4.20 mmol) をジクロロメタン (180 mL)、蒸留水 (10 mL) に溶解し、DDQ (3.82 g, 16.8 mmol) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム、飽和重曹水を注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、5-アミノ-7-(2-ブロモアセチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (593 mg, 1.84 mmol) を粗生成物として収率 44% で得た。

【0305】

得られた粗生成物 (500 mg, 1.55 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、チオ尿素 (236 mg, 3.10 mmol) を加えて 3 時間還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水で洗浄した後、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) / DMF (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 58 (404 mg, 1.35 mmol) を黄色結晶として収率 87% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.97 (s, 1H), 7.96 (brs, 2H), 7.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 6.72 (dd, J

=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 299 (M⁺).

IR (KBr, cm⁻¹): 3376, 1652, 1647, 1605, 1570, 1531.

融点: 299.2 - 300.0 °C

【0306】

実施例 5 9

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[2-(4-モルホリノエチル)アミノチアゾール-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 5 9)

実施例 5 8 で得られた 5-アミノ-7-(2-ブロモアセチル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (300 mg, 0.932 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、1-(2-モルホリノエチル)-2-チオ尿素 (353 mg, 1.86 mmol) を加えて 3 時間還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水で洗浄した後、得られた粗生成物をエタノール (12 mL) /DMF (6 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 5 9 (275 mg, 0.667 mmol) を黄色結晶として収率 72% で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 7.87 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.58 (brs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.44 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H).

Mass (m/z): 413 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1662, 1654, 1646, 1600, 1569, 1560.

融点: 274.7 - 275.0 °C (分解)

【0307】

実施例 6 0

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 0)

実施例 3 8 で得られた 7-アセチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.54 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20 mL) に溶解し、140°C に加熱して 3 時間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をエタノール (30 mL) に溶

解してヒドラジン・1水和物 (0.250 mL, 5.15 mmol) を加え1時間還流した。反応溶液を室温で終夜攪拌し、析出した固体を濾取してエタノールで洗浄し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(1H-ピラゾール-3-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを経生成物として得た。

【0308】

得られた粗生成物をクロロホルム (135 mL)、蒸留水 (7.5 mL) に溶解し、DDQ (1.76 g, 8.64 mmol) を加えて室温で9時間攪拌した。反応溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注いだ後、析出した固体を濾過によって得た。これをエタノール (10 mL) /DMF (5 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物60 (175 mg, 0.655 mmol) を白色結晶として収率26%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 12.88 (brs, 1H), 7.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=3.0$ Hz, 1.7 Hz, 1H).

Mass (m/z): 267 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1610, 1525, 1510, 773.

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_7\text{O}\cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 53.41%, H 3.52%, N 36.74%

計算値: C 53.57%, H 3.47%, N 36.44%

融点: $> 300^\circ\text{C}$

【0309】

実施例61

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物61)

実施例10で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.20 mmol) をメタノール (125 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (250 mg, 6.60 mmol) を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合

溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (947 mg, 2.08 mmol) を収率95%で得た。

【0310】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (90 mL)、蒸留水 (5 mL) に溶解し、DDQ (1.45 g, 6.39 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷冷した飽和重曹水に注いだ後、析出した固体をエタノール (15 mL) /DMF (6 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 6 1 (200 mg, 0.65 mmol) を白色結晶として収率31%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.02 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.6$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 308 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1649, 1610, 1578, 1560, 1514, 1419, 1406, 1335, 993.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 61.92%, H 4.34%, N 22.45%

計算値: C 61.81%, H 4.34%, N 22.53%

融点: 239.6 - 239.9 $^{\circ}\text{C}$

【0311】

実施例 6 2

5-アミノ-2-(2-フリル-7-[(4-ヒドロキシメチル)-2-ピリジル])[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 2)

化合物G (2.00 g, 5.19 mmol) をDMF (50 mL) に溶解し、これに2-(3-ピリジル-4-トリブチルスタニル)-1,3-ジオキソラン (3.43 g, 7.79 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (365 mg, 0.519 mmol) を加え、110 $^{\circ}\text{C}$ に加熱して6時間攪拌した。反応溶液に飽和フッ化アンモニウム水溶液を加え

、その後、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒）で精製し、7-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-ピリジル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (2.12 g, 4.24 mmol) を褐色油状物として収率82%で得た。

【0312】

得られた7-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-ピリジル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをTHF (30 mL) に溶解し、2 mol/L塩酸 (30 mL) を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をアセトンでトリチュレーションすることにより 5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ホルミル-2-ピリジル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (780 mg, 1.71 mmol) を褐色固体として収率40%で得た。

【0313】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ホルミル-2-ピリジル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (620 mg, 1.36 mmol) をメタノール (62 mL)、クロロホルム (40 mL) に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (257 mg, 6.80 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮して、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (593 mg, 1.30 mmol) を白色固体として収率96%で得た。

【0314】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (401 mg, 0.879 mmol) をトリフルオロ酢酸 (8 mL) に溶解し、アニソール (0.961 mL, 0.879 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.777 mL, 0.879 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、反応溶液にアンモニア水を注ぎ、析出した白色固体を濾過

により得、これをエタノール (12 mL) /DMF (9 mL) の混合溶媒より再結晶することで化合物 6 2 (152 mg, 0.493 mmol) を白色結晶として収率56%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.43 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=5.2$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 309 (M^{+1}).

IR (KBr, cm^{-1}): 1641, 1622, 1606, 1554, 1419, 1335, 1215, 1009.

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 57.74%, H 4.19%, N 26.76%

計算値: C 57.76%, H 4.01%, N 26.94%

融点: 292.8 - 293.2 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 1 5 】

実施例 6 3

5-アミノ-)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 3)

実施例 1 0 で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.00 g, 2.20 mmol) をエタノール (50 mL)、蒸留水 (10 mL) に溶解し、硝酸銀 (940 mg, 5.50 mmol)、0.5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (22.0 mL, 11.0 mmol) を加え、遮光下、室温で7時間攪拌した。反応溶液に氷と2 mol/L塩酸を加え酸性にし、セライト濾過後、濾液をクロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションして、7-(4-カルボキシルフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (856 mg, 1.78 mmol) を収率81%で得た。

【 0 3 1 6 】

得られた7-(4-カルボキシルフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (50 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (5.00 mL, 57.3 mmol) を加えて2時間還流した。

続いて、反応溶液を減圧濃縮して残渣にメタノール (100 mL) を加えて72時間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解して重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、7-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (830 mg, 1.71 mmol) を収率96%で得た。

【0317】

得られた7-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (580 mg, 1.20 mmol) をTHF (30 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃に冷却した。これに0.95 mol/Lメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (14.3 mL, 15.0 mmol) を滴下して室温で3時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの粗生成物を得た。

【0318】

得られた粗生成物をジクロロメタン (54 mL)、蒸留水 (3 mL) に溶解し、DDQ (958 mg, 4.22 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、飽和重曹水に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、さらにエタノール (4 mL) より再結晶し、化合物 63 (132 mg, 0.394 mmol) を白色結晶として収率33%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.00 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

Mass (m/z): 336 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3500, 1660, 1655, 1599, 1550, 1228.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 64.51%, H 5.32%, N 20.55%

計算値: C 64.47%, H 5.11%, N 20.88%

融点: 246.0 - 246.6 °C

【0 3 1 9】

実施例 6 4

5-アミノ-7-ブチル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 4)

実施例 2 2 で得られた7-ブチル-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.85 g, 4.54 mmol) をジクロロメタン (18 mL)、蒸留水 (1.0 mL) に溶解し、DDQ (1.55 g, 6.81 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。その後、クロロホルムで希釈し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にして抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションし、その後、エタノールより再結晶して化合物 6 4 (118 mg, 0.46 mmol) を白色結晶として収率10%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.91 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.85 (brs, 2H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 2.58 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 257 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1606, 1558, 1421, 1382, 748.

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 60.14%, H 5.74%, N 27.34%

計算値: C 60.26%, H 5.91%, N 27.03%

融点: 155.0 - 155.3 °C

【0 3 2 0】

実施例 6 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 5)

実施例 1 8 と同様な方法を用い、2-(3-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジ

オキソランを2-(フェニルエチニル)-1-トリブチルスズに代えて反応を行い、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (570 mg, 1.26 mmol) を白色アモルファスとして収率70%で得た。

【0321】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (9 mL)、蒸留水 (0.5 mL) に溶解し、DDQ (430 mg, 1.89 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムと1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションした後、エタノール (13 mL) / クロロホルム (4mL) の混合溶媒より再結晶して化合物 6 5 (160 mg, 0.530 mmol) を白色結晶として収率42%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H).

Mass (m/z): 301 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1599, 1538, 1323, 1234, 762, 744.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}\cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 67.16%, H 3.65%, N 23.32%

計算値: C 67.36%, H 3.72%, N 23.10%

融点: 246.5 - 247.3 $^{\circ}\text{C}$

【0322】

実施例 6 6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 6 6)

化合物 6 5 (600 mg, 1.99 mmol) をエタノール (75 mL) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (60 mg) を加えて水素雰囲気下、50 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し2時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過して濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

フィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、得られた固体をエタノール（12 mL）より再結晶して化合物 6 6（350 mg, 1.48 mmol）を白色結晶として収率74%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.91 (brs, 2H), 7.90 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H).

Mass (m/z): 305 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1606, 1556, 1510, 1421, 748.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ として

実測値: C 66.62%, H 4.93%, N 23.33%

計算値: C 66.87%, H 4.95%, N 22.94%

融点: 205.0 - 205.1 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 2 3 】

実施例 6 7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（化合物 6 7）

化合物G（20.0 g, 51.9 mmol）をトルエン（300 mL）に溶解し、これにビニルトリブチルスズ（25.5 g, 77.8 mmol）、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド（1.82 g, 2.59 mmol）を加え3時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却してクロロホルム、食塩水を加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒）で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（14.5 g, 38.5 mmol）を白色固体として収率74%で得た。

【 0 3 2 4 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン（5.00 g, 13.3 mmol）をTHF（50 mL）に溶解し室温で攪拌しておき、これに0.5 mol/L 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン/THF溶液（6.3 mL, 33.2 mmol）を同温度で滴下し、さらに6時間還流した。その後、反応溶

液を0℃に冷却した後、エタノール (15 mL)、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水素水を加えて反応を停止させた。この反応溶液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、重曹水を加えて塩基性にし、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを白色固体として得た。

【0325】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-(2-ヒドロキシエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (180 mL)、蒸留水 (10 mL) に溶解し、DDQ (3.45 g, 15.2 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、重曹水に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、これをエタノールより再結晶することで化合物 67 (421 mg, 1.72 mmol) を白色固体として収率13%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.86 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.65 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.74 (dt, $J=6.6$ Hz, 5.2 Hz, 2H), 2.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 245 (M^+), 215.

IR (KBr, cm^{-1}): 3120, 3091, 1655, 1650, 1595, 1508, 773, 762.

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 53.76%, H 4.81%, N 28.36%

計算値: C 53.88%, H 4.52%, N 28.57%

融点: 207.2 - 207.8 °C

【0326】

実施例 68

5-アミノ-7-[3-シクロプロピルメチルアミノ-(E)-プロペニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 68)

実施例 67 で得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-ビ

ニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (13.4 g, 35.6 mmol) を THF (120 mL) に溶解し、50% 4-メチルモルホリン-4-オキシド水溶液 (16.7 g, 71.2 mmol)、四酸化オスミウム (453 mg, 1.78 mmol) を加えて5時間攪拌した。反応溶液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて2時間攪拌し、これをセライト濾過後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、酢酸エチル) で精製した。得られた固体をメタノールでトリチュレーションすることで (±)-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (9.68 g, 23.6 mmol) を白色固体として収率66%で得た。

【0327】

得られた (±)-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (450 mL)、蒸留水 (45 mL) に溶解し、シリカゲル (31.0 g)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (7.56 g, 35.3 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をメタノールでトリチュレーションして5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (8.06 g, 20.5 mmol) を白色固体として収率87%で得た。

【0328】

アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム (380 mg, 9.50 mmol) を THF (30 mL) に懸濁させ、これにジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (1.88 mL, 9.50 mmol) を加え、0℃で30分間攪拌した後、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-ホルミル-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.20 g, 3.17 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水、酢酸エチルを注ぎ、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、酢酸エチル) で精製して、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-アクリル酸エチルエステル (1.35 g, 3.00 mmol) を白色結晶として収率95%で得た。

【0329】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-アクリル酸エチルエステル (1.30 g, 2.89 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解して、アルゴン気流下、-78℃に冷却し、1 mol/L ジイソプロピルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (8.68 mL, 8.68 mmol) を同温度で滴下し、徐々に0℃まで昇温して1時間攪拌した。その後、飽和ロシエル塩水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレーションして5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-[1-ヒドロキシ-2-(E)-プロペニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (994 mg, 2.44 mmol) を白色固体として収率84%で得た。

【0330】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-7-[1-ヒドロキシ-2-(E)-プロペニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンをジクロロメタン (81 mL)、蒸留水 (4.5 mL) に溶解し、DDQ (1.65 g, 7.29 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、飽和重曹水に注いだ後、析出した固体を蒸留水、クロロホルムで洗浄して5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-プロペナール (457 mg, 1.78 mmol) を褐色固体として収率87%で得た。

【0331】

得られた5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-プロペナールをメタノール (15 mL) に溶解し、シクロプロピルメチルアミン (208 mg, 2.92 mmol) を加えて1時間還流した後、水素化ホウ素ナトリウム (221 mg, 5.85 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製して、得られた白色固体に塩化水素/酢酸エチル溶液を加えた後、減圧濃縮し、残渣をエタノール (12 mL) より再結晶し、化合物 68 (120 mg, 0.313 mmol) を白色結晶として収率18%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.56 (m, 2H), 8.08 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz

, 1H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75–6.85 (m, 2H), 6.73 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.78 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 2.81 (dd, $J=5.6$ Hz, 5.3 Hz, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.53–0.61 (m, 2H), 0.38–0.41 (m, 2H).

Mass (m/z): 311 ($M^{+}+1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1691, 1635, 1629, 1608.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.0 \text{ HCl} \cdot 0.8 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 48.47%, H 5.82%, N 20.88%

計算値: C 48.32%, H 5.47%, N 21.13%

融点: 263.5 – 264.2 °C

【 0 3 3 2 】

実施例 6 9

5-アミノ-7-(1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル)エチニル-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (化合物 6 9)

化合物G (1.25 g, 3.25 mmol) をDMF (15 mL) に溶解し、これに3-トリメチルシリルオキシ-3-シクロペンチル-1-エチニルトリブチルスズ (2.29 g, 4.88 mmol)、ビストリフェニルフォスフィンパラジウムジクロリド (230 mg, 0.325 mmol) を加え、110°Cに加熱して3時間攪拌した。その後、反応溶液を室温まで冷却して1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液 (7.50 mL, 7.50 mmol) を加えて10分間攪拌した。反応溶液に蒸留水、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル)エチニル-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンを褐色油状物として得た。

【 0 3 3 3 】

得られた5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-7-(1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル)エチニル-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンをクロロホルム (81 mL)、蒸留水 (4.5 mL) に溶解し、DDQ (2.13 g, 9.75 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶

液に注いだ後、抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションし、さらにエタノール (12 mL) /DMF (8 mL) の混合溶媒より再結晶することで化合物 6 9 (536 mg, 1.73 mmol) を白色結晶として収率53%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.08 (brs, 2H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 1.60-2.00 (m, 8H).

Mass (m/z): 310 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1650, 1637, 1606, 1589, 1551, 1419, 1227, 1182, 746.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ として

実測値: C 62.37%, H 5.03%, N 22.73%

計算値: C 62.13%, H 4.89%, N 22.64%

融点: 249.5 - 249.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 3 4 】

実施例 7 0

5-アミノ-7-(1-シクロプロピルメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 0)

化合物G (5.30 g, 13.7 mmol) をトルエン (300 mL) に溶解し、これに4-(トリブチルスタニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (9.70 g, 20.6 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (1.00 g, 1.37 mmol) を加え6時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷却して、酢酸エチル、2 mol/Lフッ化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。続いて溶液をセライトろ過した後、濾液を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒) で精製し、7-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (4.19 g, 7.87 mmol) を淡黄色アモルファスとして収率57%で得た。

【 0 3 3 5 】

得られた7-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (3.90 g, 7.31 mmol) をトリフルオロ酢酸 (50 mL) に溶解し、アニソール (2.40 mL, 22.0 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.00 mL, 22.0 mmol) を加え4時間室温で攪拌した。溶液にジエチルエーテル、アンモニア水を加えて、析出した固体をエタノールより再結晶し、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.04 g, 3.68 mmol) を黄色結晶として収率50%で得た。

【 0 3 3 6 】

得られた5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (300 mg, 1.06 mmol) をジクロロメタン (10 mL)、酢酸 (1 mL) に溶解し、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.158 mL, 2.13 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (673 mg, 3.18 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。反応溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (10 mL) より再結晶して化合物 7 0 (190 mg, 0.505 mmol) を白色結晶として収率48%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.30 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 0.87 (m, 1H), 0.45 - 0.55 (m, 2H), 0.10 - 0.15 (m, 2H).

Mass (m/z): 337 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1647, 1641, 1598, 1425, 1225.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 63.48%, H 6.01%, N 24.32%

計算値: C 63.25%, H 6.07%, N 24.59%

融点: 196.9 - 197.4 °C

【0337】

実施例 71

5-アミノ-7-(1-シクロプロピルメチルピペリジン-4-イル)-2-(2-フリル) [1,2,4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 71)

実施例 70 で得られた 5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル) [1,2,4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (900 mg, 3.19 mmol) をエタノール (60 mL) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (50 mg) を加えて水素雰囲気下、60°C に加熱し 2 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過して濾液を減圧濃縮し、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(ピペリジン-4-イル) [1,2,4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (750 mg, 2.64 mmol) を粗生成物として収率 83% で得た。

【0338】

得られた粗生成物 (300 mg, 1.06 mmol) をジクロロメタン (20 mL)、酢酸 (2 mL) に溶解し、シクロプロパンカルボアルデヒド (0.120 mL, 1.58 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (450 mg, 2.12 mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶して化合物 71 (100 mg, 0.296 mmol) を白色結晶として収率 28% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.84 (brs, 2H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.20 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.60-2.10 (m, 6H), 0.83 (m, 1H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H).

Mass (m/z): 338 ($M^+ + 1$), 323.

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1606, 1560, 1417, 1328.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 63.24%, H 6.93%, N 24.76%

計算値: C 63.55%, H 6.58%, N 24.70%

融点: 186.4 - 186.6 °C

【0339】

実施例 7 2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 2)

実施例 7 0 と同様な方法でシクロプロパンカルボアルデヒドを1,2,3-チアジアゾール-4-カルボアルデヒドに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) / DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 7 2 (144 mg, 0.379 mmol) を白色結晶として収率36%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 9.11 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81 (brs, 2H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H).

Mass (m/z): 381 (M^{+1}).

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1654, 1598, 1560, 1508, 1227.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 53.31%, H 4.20%, N 28.25%

計算値: C 53.38%, H 4.58%, N 28.29%

融点: 227.8 - 228.2 °C

【0340】

実施例 7 3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(2-メトキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 3)

実施例 7 0 で得られた5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (600 mg, 2.13 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、2-メトキシ-1-ブromoエタン (0.300 mL, 3.19 mmol)、トリエチルアミン (0.890 mL, 6.38 mmol) を加えて室温で11時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホ

ルム/メタノール混合溶媒)で精製し、得られた白色固体をエタノール (5 mL) より再結晶して化合物 73 (90 mg, 0.264 mmol) を白色結晶として収率12%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15–3.25 (m, 2H), 2.60–2.70 (m, 2H), 2.60 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.45–2.55 (m, 2H).

Mass (m/z): 340 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1656, 1647, 1635, 1608, 1558, 1550.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 58.88%, H 5.96%, N 24.26%

計算値: C 58.74%, H 6.03%, N 24.18%

融点: 164.2 – 164.6 °C

【0341】

実施例 74

5-アミノ-7-[1-(2-メチル-2-ヒドロキシプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 74)

実施例 73 と同様な方法で2-メトキシ-1-プロモエタンを2-ブロモ酢酸エチルに代えて反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒)で精製した後、ジエチルエーテルでトリチュレーションして5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (1.70 g, 4.63 mmol) を白色固体として収率65%で得た。

【0342】

得られた5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.36 mmol) をTHF (50 mL) に溶解して、0.95 mol/Lメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (28.6 mL, 27.2 mmol) をTHF (20 mL) で希釈した溶液に0°Cで滴下した。さらに室温で10分間攪拌した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶

液、蒸留水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をTHF (12 mL) に溶解し、DBU (2.35 mL, 1.71 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (6 mL) より再結晶して化合物 7 4 (120 mg, 0.340 mmol) を白色結晶として収率25%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).

Mass (m/z): 355 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1666, 1652, 1647, 1602, 1558, 1551, 1457, 1419, 1124, 752.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 59.99%, H 6.47%, N 23.31%

計算値: C 60.09%, H 6.33%, N 23.36%

融点: 197.8 - 198.1 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 4 3 】

実施例 7 5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 5)

実施例 7 4 で得られた5-アミノ-7-[1-(エトキシカルボニルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (500 mg, 1.36 mmol) をTHF (40 mL) に溶解して、アルゴン気流下、 -70°C に冷却し攪拌した。これに0.95 mol/Lジイソプロピルアルミニウムヒドリド/ヘキサン溶液 (17.2 mL, 16.4 mmol) を同温度で滴下し、引き続き同温度で1時間攪拌した。その後、飽和ロシエル塩水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (257 mg, 6.8

0 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣を蒸留水で洗浄し、得られた白色固体をエタノール (10 mL) /DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 7 5 (244 mg, 0.748 mmol) を白色結晶として収率55%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.45 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J=5.6$ Hz, 5.2 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H).

Mass (m/z): 327 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1643, 1635, 1604, 1556, 1510, 1413, 1329, 1215, 1038, 746.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 58.11%, H 5.93%, N 25.60%

計算値: C 58.24%, H 5.62%, N 25.47%

融点: 199.2 - 199.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 4 4 】

実施例 7 6

5-アミノ-7-[1-(3,3-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 7 6)

実施例 7 3 と同様な方法を用い、2-メトキシ-1-プロモエタンをメタンスルホン酸-3,3-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-プロピルエステルに代えて反応を行い、得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (10 mL) より再結晶して化合物 7 6 (719 mg, 1.95 mmol) を白色結晶として収率55%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.72 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 1.59 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).

Mass (m/z): 369 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1641, 1608, 1554, 1512, 1425, 1331, 1219, 1182, 744.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として

実測値: C 61.23%, H 7.08%, N 21.39%

計算値: C 61.26%, H 7.02%, N 21.22%

融点: 183.5 – 184.0 °C

【0345】

実施例 77

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(2-アセチルアミノエチル)アミド (化合物 77)

化合物 41 (4.53 g, 19.8 mmol) を酢酸 (160 mL) に溶解し、蒸留水 (40 mL) に溶解したスルファミン酸 (3.46 g, 35.7 mmol) を加え、その後、亜塩素酸ナトリウム (2.51 g, 27.7 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応溶液に蒸留水と2 mol/L塩酸を加えて析出した固体を濾過によって取得し、乾燥後、白色固体として5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (4.33 g, 17.7 mmol) を収率89%で得た。

【0346】

得られた5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (500 mg, 2.04 mmol) をDMF (50 mL) に溶解し、N-アセチルエチレンジアミン (313 mg, 3.06 mmol)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・1塩酸塩 (782 mg, 4.08 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (312 mg, 2.04 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム (30 mL)、アルデヒドレジン (シグマ-アルドリッチ社製、1.0 g) を加えてさらに12時間室温で攪拌した。その後、濾過によって溶液からレジンを除去し、濾液を濃縮して、得られた残渣をクロロホルムでトリチュレーションした後、エタノール (20 mL) /DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 77 (319 mg, 0.970 mmol) を白色結晶として収率48%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.37 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.00 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz

, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.38 (dt, J=5.9 Hz, 5.3 Hz, 2H), 3.21 (dt, J=6.0 Hz, 5.9 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).

Mass (m/z): 330 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1654, 1637, 1560, 1540.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 0.8 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 48.97%, H 4.60%, N 28.26%

計算値: C 48.92%, H 4.87%, N 28.52%

融点: 233.8 - 234.0 °C

【 0 3 4 7 】

実施例 7 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(N-ベンジル-N-メチル)アミド (化合物 7 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをN-メチルベンジルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮後、残渣をエタノール (18 mL) より再結晶し、化合物 7 8 (23 mg, 0.579 mmol) を白色結晶として収率28%で得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.96 (brs, 1H), 8.23 (brs, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 0.6H), 7.08 (s, 0.4H), 6.74 (m, 1H), 4.67 (s, 1.2H), 4.55 (s, 0.8H), 2.90 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H).

Mass (m/z): 348 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1685, 1653, 1637, 1612, 1560, 1508.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.0 \text{ HCl}$ として

実測値: C 56.19%, H 4.52%, N 21.61%

計算値: C 56.18%, H 4.45%, N 21.84%

融点: 188.5 - 189.1 °C

【 0 3 4 8 】

実施例 7 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-ベンジル-N-(2-ジメチルアミノ)エチル]アミド (化合物 7 9)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをN-ベンジル-2-(ジメチルアミノ)エチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (14 mL) より再結晶し、化合物 79 (403 mg, 0.994 mmol) を白色結晶として収率61%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.22 (brs, 2H), 7.93–7.97 (m, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 0.6H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 0.4H), 7.10 (s, 0.6H), 7.03 (s, 0.4H), 6.70–6.75 (m, 1H), 4.71 (s, 1.2H), 4.58 (s, 0.8H), 3.30–3.40 (m, 2H), 2.30–2.45 (m, 2H), 2.13 (s, 2.4H), 1.97 (s, 3.6H).

Mass (m/z): 406 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1639, 1606, 1576, 1508, 1471, 1423, 1221.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 61.46%, H 5.91%, N 24.13%

計算値: C 61.66%, H 5.77%, N 23.97%

融点: 215.2 – 215.4 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 4 9 】

実施例 80

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3,4-ジメトキシベンジル)アミド (化合物 80)

実施例 77 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをベラトリルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (12 mL) /DMF (1 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 80 (320 mg, 0.812 mmol) を白色結晶として収率40%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.54 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Mass (m/z): 394 (M^+).

IR (KBr, cm^{-1}): 1677, 1645, 1619, 1523, 1515, 1261.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 57.73%, H 5.04%, N 21.36%

計算値: C 57.60%, H 4.63%, N 21.21%

融点: 182.1 - 182.4 °C

【0 3 5 0】

実施例 8 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチル]アミド (化合物 8 1)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンをN-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物に塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をエタノール (12 mL) /DMF (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 1 (231 mg, 0.520 mmol) を白色結晶として収率32%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.21 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 0.5H), 7.20 (d, $J=3.3$ Hz, 0.5H), 7.08 (s, 0.5H), 7.07 (s, 0.5H), 6.80-7.00 (m, 3H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.77 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H).

Mass (m/z): 409 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1651, 1637, 1556, 1512, 1425, 1419, 1317, 1236, 763.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 1.0 \text{ HCl} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 53.81%, H 4.81%, N 18.93%

計算値: C 53.78%, H 4.78%, N 18.81%

融点: 190.3 - 190.8 °C

【0 3 5 1】

実施例 8 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3,4-ジフルオロシベンジル)アミド (化合物 8 2)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを3,4-ジフルオロベンジルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (14 mL)

／DMF (3 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 2 (440 mg, 1.21 mmol) を白色結晶として収率74%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.86 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30–7.42 (m, 2H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.75 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.50 (d, $J=6.3$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 371 (M^{+1}).

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1653, 1637, 1616, 1606, 1576, 1560, 1508, 1473, 1423, 1221.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ として

実測値: C 55.50%, H 3.27%, N 22.90%

計算値: C 55.14%, H 3.27%, N 22.69%

融点: 254.5 – 254.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 5 2 】

実施例 8 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(3-ピリジルメチル)アミド (化合物 8 3)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを3-ピコリルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (15 mL) ／DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 3 (450 mg, 1.34 mmol) を白色結晶として収率66%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.88 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.0$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 335 (M^{+}).

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1655, 1608, 1567, 1527, 1510, 1498, 1331, 762.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2$ として

実測値: C 56.98%, H 3.99%, N 29.59%

計算値: C 57.31%, H 3.91%, N 29.24%

融点: 229.7 - 230 °C

【0353】

実施例 8 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[2-(2-ピリジル)エチル]アミド (化合物 8 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを2-(2-アミノエチル)ピリジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (12 mL) /DMF (2 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 8 4 (524 mg, 1.50 mmol) を白色結晶として収率74%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.55-8.65 (m, 2H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (dt, J=6.9 Hz, 6.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.9 Hz, 2H).

Mass (m/z): 350 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1655, 1645, 1623, 1606, 1576, 1535.

元素分析: C₁₇H₁₅N₇O₂·0.5H₂Oとして

実測値: C 57.09%, H 4.51%, N 27.23%

計算値: C 56.98%, H 4.50%, N 27.36%

融点: 200.3 - 200.5 °C

【0354】

実施例 8 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-[2-(2-ピリジル)エチル]-N-メチル]アミド (化合物 8 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをN-メチル-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 8 5 (379 mg, 1.25 mmol) を白色結晶として収率76%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.54 (d, $J=4.3$ Hz, 0.5H), 8.33 (d, $J=4.2$ Hz, 0.5H), 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6$ Hz, 5.9 Hz, 0.5H), 7.62 (dd, $J=7.6$ Hz, 5.9 Hz, 0.5H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 0.5H), 7.10-7.30 (m, 2.5H), 6.92 (s, 0.5H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 0.5H), 3.74 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.98 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5 H).

Mass (m/z): 364 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1637, 1623, 1616, 1610, 1560, 1508, 1500.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 58.19%, H 4.77%, N 26.34%

計算値: C 58.06%, H 4.87%, N 26.33%

融点: 151.5 - 152.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 5 5 】

実施例 8 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド (化合物 8 6)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを2-メトキシエチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 8 6 (231 mg, 0.764 mmol) を白色結晶として収率47%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.15-8.30 (m, 3H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.32 (s, 3H).

Mass (m/z): 303 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1683, 1670, 1662, 1653, 1647, 1601, 1560, 1541, 1508, 1419.

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$ として

実測値: C 51.69%, H 4.76%, N 27.83%

計算値: C 51.65%, H 4.67%, N 27.80%

融点: 163.4 - 163.6 °C

【 0 3 5 6 】

実施例 8 7

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)]アミド (化合物 8 7)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをN-(2-メトキシ-1-エチル)-N-メチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (2 mL) より再結晶し、化合物 8 7 (318 mg, 1.01 mmol) を白色結晶として収率62%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.19 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 1.5H), 3.21 (s, 1.5H), 2.99 (s, 3H).

Mass (m/z): 317 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1641, 1599, 1560, 1458, 1425, 1325, 1122.

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 53.01%, H 5.17%, N 26.90%

計算値: C 53.16%, H 5.10%, N 26.57%

融点: 143.5 - 143.8 °C

【 0 3 5 7 】

実施例 8 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[N,N-ビス(2-メトキシエチル)]アミド (化合物 8 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをN,N-ビス(2-メトキシエチル)アミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (8 mL) より再結晶し、化合物 8 8 (365 mg, 1.01 mmol) を白色結晶として収率62%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.20 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.60 (t,

J=5.5 Hz, 2H), 3.40–3.50 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

Mass (m/z): 361 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1670, 1652, 1635, 1608, 1569, 1506, 1466, 1452, 1419, 1120.

元素分析: C₁₆H₂₀N₆O₄ として

実測値: C 53.45%, H 5.86%, N 23.47%

計算値: C 53.33%, H 5.59%, N 23.32%

融点: 190.5 – 190.8 °C

【 0 3 5 8 】

実施例 8 9

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸イソプロピルアミド (化合物 8 9)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをイソプロピルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 8 9 (166 mg, 0.579 mmol) を白色結晶として収率36%で得た
¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 8.19 (brs, 2H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.6 Hz, 6H).

Mass (m/z): 287 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1672, 1653, 1641, 1594, 1540, 1527, 1508.

元素分析: C₁₃H₁₄N₆O₂·0.3H₂O として

実測値: C 53.45%, H 4.75%, N 28.52%

計算値: C 53.53%, H 5.04%, N 28.81%

融点: 221.6 – 221.9 °C

【 0 3 5 9 】

実施例 9 0

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[3-(1-イミダゾリル)]アミド (化合物 9 0)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを3-(1-イミダゾリル)

プロピルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (20 mL) より再結晶し、化合物 9 0 (197 mg, 0.558 mmol) を白色結晶として収率36%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.27 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=3.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J=6.6$ Hz, 6.6 Hz, 2H), 2.01 (tt, $J=7.0$ Hz, 6.6 Hz, 2H).

Mass (m/z): 353 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1662, 1657, 1649, 1616, 1566, 1531, 1508, 1223.

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 52.49%, H 4.92%, N 30.49%

計算値: C 52.40%, H 4.84%, N 30.55%

融点: 198.5 - 198.8 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 6 0 】

実施例 9 1

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸ベンジルアミド (化合物 9 1)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをベンジルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (13 mL) より再結晶し、化合物 9 1 (364 mg, 1.08 mmol) を白色結晶として収率66%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.71 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (d, $J=6.3$ Hz, 2H).

Mass (m/z): 335 ($M^+ + 1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1645, 1606, 1560, 1539, 1417, 1221, 761, 746.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 60.82%, H 4.22%, N 25.21%

計算値: C 60.74%, H 4.26%, N 25.00%

融点: 224.9 - 225.1 $^{\circ}\text{C}$

【0361】

実施例 9 2

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミド (化合物 9 2)

実施例 7 7 と同様な方法で、N-アセチルエチレンジアミンを 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (10 mL) より再結晶し、化合物 9 2 (409 mg, 1.11 mmol) を白色結晶として収率 54% で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.38 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.20-3.40 (m, 6H), 2.24 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

Mass (m/z): 369 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1650, 1608, 1539, 1511, 1417, 744.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$ として

実測値: C 55.22%, H 5.28%, N 26.68%

計算値: C 55.28%, H 5.18%, N 26.54%

融点: 181.5 - 182.2 $^{\circ}\text{C}$

【0362】

実施例 9 3

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸シクロヘキシルメチルアミド (化合物 9 3)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをシクロヘキシルメチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (6 mL) より再結晶し、化合物 9 3 (194 mg, 0.571 mmol) を白色結晶として収率 35% で得た

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.24 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=6.6$ Hz, 6.2 Hz, 2H), 1.40-1.80 (m, 6H), 1.0

5-1.30 (m, 3H), 0.80-1.00 (m, 2H).

Mass (m/z): 341 ($M^{+}+1$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1664, 1641, 1602, 1538, 1510, 1321.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ として

実測値: C 59.92%, H 6.04%, N 24.64%

計算値: C 59.99%, H 5.92%, N 24.69%

融点: 273.5 - 274.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 6 3 】

実施例 9 4

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル)アミド (化合物 9 4)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (12 mL) より再結晶し、化合物 9 4 (404 mg, 1.12 mmol) を白色結晶として収率55%で得た。

^1H NMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 8.20 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 6H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1.2H), 4.63 (s, 0.8H), 3.80-3.90 (m, 0.8H), 3.60-3.70 (m, 1.2H), 2.85-2.88 (m, 2H).

Mass (m/z): 360 (M^{+}).

IR (KBr, cm^{-1}): 1653, 1646, 1633, 1506, 1456, 1221.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ として

実測値: C 62.35%, H 4.27%, N 23.17%

計算値: C 62.39%, H 4.57%, N 22.98%

融点: 203.0 - 203.2 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 6 4 】

実施例 9 5

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸[4-(2-メトキシエチル)ピペラジニル]アミド (化合物 9 5)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンを4-(2-メトキ

シエチル)ピペラジンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (5 mL) より再結晶し、化合物 9 5 (325 mg, 0.875 mmol) を白色結晶として収率43%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.19 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 6H).

Mass (m/z): 371 (M^++1), 326.

IR (KBr, cm^{-1}): 1654, 1606, 1479, 1467, 1421, 1330.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$ として

実測値: C 54.75%, H 5.92%, N 26.28%

計算値: C 54.98%, H 5.70%, N 26.40%

融点: 211.8 - 212.0 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 6 5 】

実施例 9 6

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸(4-シクロプロピルメチル)ピペラジニルアミド (化合物 9 6)

実施例 7 7 で得られた5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸 (500 mg, 2.04 mmol) をDMF (50 mL) に溶解し、4-シクロプロピルメチルピペラジン (429 mg, 3.06 mmol)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・1塩酸塩 (782 mg, 4.08 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (312 mg, 2.04 mmol) を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液にTHF (30 mL)、酸クロリドレジン {3.0 g、酸クロリドレジン は文献 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、37巻、40号、7193頁 (1996年)] 記載の方法で製造した}、ポリビニルピリジンレジン (アルドリッチ社製、3.0 g) を加えてさらに12時間室温で攪拌した。その後、濾過によって溶液からレジンを除去し、濾液を濃縮して、得られた残渣をエタノール (10 mL) /DMF (10 mL) の混合溶媒より再結晶し、化合物 9 6 (420 mg, 1.14 mmol) を白色結晶として収率56%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.18 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.22 (d

, J=3.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.21 (d, J=6.6 Hz, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.43-0.49 (m, 2H), 0.06-0.08 (m, 2H).

Mass (m/z): 368 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1656, 1641, 1633, 1616, 1610, 1558, 1003.

元素分析: C₁₈H₂₁N₇O₂ · 0.4 H₂Oとして

実測値: C 57.56%, H 5.95%, N 26.59%

計算値: C 57.71%, H 5.87%, N 26.17%

融点: 299.2 - 299.8 °C

【 0 3 6 6 】

実施例 9 7

5-アミノ-7-[1-(トリフルオロメチル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物 9 7)

実施例 7 3 と同様な方法を用い、2-メトキシ-1-ブロモエタンをトリフルオロメタンスルホン酸/トリフルオロメチルエステルに代えて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム/メタノール混合溶媒) で精製し、得られた白色固体をエタノール (11 mL) /メタノール (3 mL) の混合溶媒より再結晶して化合物 9 7 (300 mg, 0.824 mmol) を黄色結晶として収率47%で得た。

¹H NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 7.93 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.83 (brs, 2H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.72 (dd, J=3.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.20-3.43 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 2H).

Mass (m/z): 365 (M⁺+1).

IR (KBr, cm⁻¹): 1664, 1598, 1551, 1512, 1429, 1331, 1272, 1145.

元素分析: C₁₆H₁₅N₆F₃Oとして

実測値: C 52.67%, H 4.15%, N 22.92%

計算値: C 52.75%, H 4.15%, N 23.07%

融点: 247.5 - 248.2 °C (分解)

【 0 3 6 7 】

実施例 9 8

5-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-カルボン酸エチルアミド (化合物 9 8)

実施例 7 7 と同様な方法を用い、N-アセチルエチレンジアミンをエチルアミンに代えて反応を行い、得られた粗生成物をエタノール (3 mL) より再結晶し、化合物 9 8 (193 mg, 0.709 mmol) を白色結晶として収率50%で得た。

^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 8.27 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.95 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

Mass (m/z): 273 (M^++1).

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1653, 1641, 1594, 1540, 1527, 1508.

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値: C 52.36%, H 4.55%, N 30.19%

計算値: C 52.25%, H 4.53%, N 30.46%

融点: 178.5 - 178.9 $^{\circ}\text{C}$

【 0 3 6 8 】

製剤例 1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

【 0 3 6 9 】

化合物 6 9	10	mg
乳 糖	30	mg
馬鈴薯澱粉	15	mg
ポリビニルアルコール	1.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5	mg

【 0 3 7 0 】

製剤例 2 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

【 0 3 7 1 】

化合物 7 3	10	mg
---------	----	----

乳 糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

【 0 3 7 2 】

製剤例 3 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

【 0 3 7 3 】

化合物 7 6	10 mg
乳 糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

【 0 3 7 4 】

製剤例 4 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

【 0 3 7 5 】

化合物 8 4	10 mg
乳 糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

【 0 3 7 6 】

製剤例 5 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作製する。

【 0 3 7 7 】

化合物 8 9	10 mg
乳 糖	30 mg
馬鈴薯澱粉	15 mg

ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

【0378】

製剤例 6 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

【0379】

化合物 6 9	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml

【0380】

製剤例 7 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

【0381】

化合物 7 3	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml

【0382】

製剤例 8 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

【0383】

化合物 7 6	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml

【0384】

製剤例 9 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

【0385】

化合物 8 4	2	mg
精製ダイズ油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
注射用蒸留水	1.72	ml

【0386】

製剤例 10 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作製する。

【0387】

化合物 8 9	2	mg
精製ダイズ油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
注射用蒸留水	1.72	ml

【0388】

【発明の効果】

本発明により、アデノシン A_{2A} 拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症を含む痴呆症、うつ病等）に対する治療および／または予防に有用な新規トリアゾロピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩が提供される。

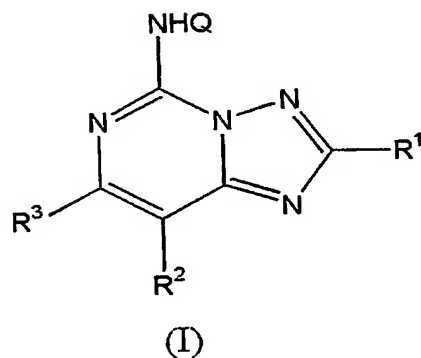
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患に対する治療および／または予防に有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 式 (I)

【化 4 4】



(式中、R¹は、置換もしくは非置換のアリール等を表し、R²は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、R³は低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、Q は水素または 3,4-ジメトキシベンジルを表す) で表される [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 7 6 8 9 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 2 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社